Ioan BOSTACA

DIABETUL ZAHARAT

Editura POLIROM

BIOS

Scanned with OKEN Scanner

Editura POLIROM, B-dul Copou nr. 3
P.O. BOX 266, 6600, Iaşi, ROMÂNIA

Copyright © 1996 by POLIROM Co S.A. Iaşi
ISBN: 973-9248-06-3
Printed in ROMANIA

Scanned with OKEN Scanner

Ioan Bostaca

Diabetul zaharat

Ediţia a II-a

Scanned with OKEN Scanner

Prefaţă

Reeditarea acestei lucrări încearcă să se adreseze, din nou, celor două categorii potenţiale de cititori: pe de o parte, profesioniştilor debutanţi în cunoaşterea aspectelor ştiinţifice fundamentale din patologia diabetului zaharat, pe de altă parte, pacienţilor cunoscuţi sau noilor pacienţi afectaţi de această boală, ce presupune o însuşire corectă şi o practică adecvată a principiilor terapeutice.

Spre a satisface acest deziderat, am renunţat, în mod voit, la detalierea unor date de patogenie sau de fiziopatologie insuficient clarificate, după cum prezentarea unor metode terapeutice iluzorii, descurajante, ar împovăra bugetul de timp cu informaţii „costisitoare" pentru oricare categorie de cititori.

Concepută iniţial spre a fi consultată de specialiştii tineri (studenţi şi rezidenţi), lucrarea a fost solicitată de pacienţi, prin prezentarea succintă, fără ipoteze sau teorii controversate, atât a noţiunilor elementare pentru înţelegerea patologiei diabetice, cât mai ales, prin accesul direct şi concret la măsurile terapeutice, dietetice sau medicamentoase. De aceea, realizarea practică a dietei, **pas cu pas,** înlătură ambiguităţile expunerii de către medic a obiectivelor tratamentului dietetic şi sporeşte participarea efectivă a pacientului la înţelegerea şi aplicarea conştientă a noţiunilor prezentate, pacientul devenind „propriul său medic".

Extrem de utilă pentru pacienţii cu diabet zaharat, dar şi pentru persoanele sănătoase este *Addenda,* ce oferă informaţii utile privind conţinutul în zahăr (glucide) al principalelor alimente, cât şi liste cu porţii prestabilite, indiferent de aliment, de 5-10-15-20 g glucide, uşurând considerabil participarea celor interesaţi la propria îngrijire.

Modul de prezentare a datelor prin tabele şi casete, oarecum arid la prima lectură, este completat cu textul explicativ adiacent, ce abordează situaţiile speciale impuse de diagnosticul, complicaţiile şi tratamentul afecţiunii în cauză, rezultând recomandări ce caută să îmbine, unitar, experienţa autorului cu datele oferite de bibliografia selectivă de la finele lucrării, încercând, în acelaşi timp, să satisfacă cerinţele de informare pentru un spectru mai larg de specialişti (generalişti, internişti, cardiologi, nefrologi şi chiar... chirurgi), care se întâlnesc, direct sau tangent, cu pacientul diabetic.

Ioan Bostaca
mai, 1996

Scanned with OKEN Scanner

ESENŢIAL pentru PATOFIZIOLOGIE

- PANCREAS (structură)
- 5 × 10^5–2,5 × 10^6 insule Langerhans:
- celule beta (B) (+ A, C, D, PP)

- INSULINA
- Structura chimică: *(A = 21 aa + B = 30 aa)*
- Secreţie zilnică: *1 u/kg corp, 60–70 u/24 h*
- Insulinemia: *5–25 µU/ml*
- Acţiuni metabolice: 3 metabolisme (GLUCIDIC, lipidic, proteic) 3 compartimente (ficat, ţesut adipos, muşchi)
- Carenţa absolută şi relativă de insulină
- Receptorii de insulină (cooperarea negativă şi „down regulation")

- GLUCOZA
- TmG = 300–375 mg/min
- Hb glicozilată (HbA_1c)

- ETIOPATOGENIE

A. Ereditar (susceptibilitate genetică HLA DR_3, DR_4)

B. Dobândit:
- Virus
- Autoimunitate
- Pancreatectomie: „infecţioasă" (oreillon), „imunologică", „toxică" (alcool), chirurgie pancreatică

ESENŢIAL pentru DIAGNOSTIC

- CLASIFICAREA OMS (Madrid, 1985)
- GLICEMIA ≥ 120 mg% ±
- GLUCOZURIE
- TTGO ANORMAL
- Hb A_1c 5,6% (≥ 10%)
- CEI TREI P: Poliurie, Polidipsie, Polifagie +
- Scădere ponderală
- Dg. DIFERENŢIAL AL: Glicozuriilor Poliuriilor
- CLASIFICAREA COMPLICAŢIILOR:

A. CRONICE
- Rinichi: *sd. Kimmelstiel Wilson, necroză papilară*
- Cord: *angina pectoris, infarct miocardic*
- Creier: *accidente vasculare*
- Ochi: *retinopatie, cataractă, glaucom*
- Vase periferice: *macroangiopatie, gangrenă*
- Nervi: *polinevrită, neuropatie autonomă*
- Tegumente: *prurit, tulburări trofice, eritroză facială, lipoatrofie, infecţii, micoze*

B. ACUTE
- Cetoacidoza
- Comele: cetoacidozică, hipoglicemică, hiperosmolară, lactacidemică
- Infecţii (stafilococ, fungi, tuberculoză)

ESENŢIAL pentru TRATAMENT

- DIETA
- toleranţa la glucide
- conţinutul în glucide a alimentelor cântărite
- foaia de echivalenţă
- necesar caloric
- conduita practică

- INSULINOTERAPIA
- 1 u insulină
- insulină cristalină (clară), rapidă
- insulină opalescentă semilentă/lentă
- tehnica administrării
- sisteme de eliberare a insulinei
- efect Somogyi
- Dawn phenomena
- Brittle diabetes
- controlul tratamentului

- ANTIDIABETICE ORALE
- Sulfamide
- Biguadide

- TRATAMENTUL CETOACIDOZEI
- EDUCAŢIA SANITARĂ
- Scheme orientative de tratament a altor complicaţii

Scanned with OKEN Scanner

Consideraţii fiziopatologice şi etiologice

PANCREASUL a fost „descoperit" în etiopatogenia diabetului zaharat abia în a doua jumătate a secolului trecut, mai ales prin experienţa celebră (1889) de extirpare/reimplantare a glandei, având drept consecinţe producerea comei diabetice, respectiv prevenirea instalării comei, prin practicarea acestor intervenţii la câine (Von Mehring şi Minkowski).

Numărul de insule Langerhans necesare funcţionării normale a pancreasul endocrin este de 5×10^5 (numărul minim de insule Langerhans folosite astăzi ca material de transplant) pînă la $2{,}5 \times 10^6$, în medie 1 milion.

Celulele insulelor Langerhans au fost denumite: A (secretă glucagon), B sau beta (secretă INSULINA), C (gastrina), D (VIP-vasoactive intestinal polipeptide), P (bombesina), PP (polipeptid pancreatic), S (secretina).

Insulina

Structura chimică plană a insulinei este constituită din 2 lanţuri polipeptice: **lanţul A** (*21 aminoacizi*) şi **lanţul B** (*30 aminoacizi*), unite prin două punţi disulfidice.

Insulina este secretată sub formă de **proinsulină**, adică lanţ A + lanţ B + *connecting peptide* (peptida C), ce posedă 33 aminoacizi (aa), interpusă între zona C-terminală (coada) lanţului B şi zona N-iniţială a lanţului A (capul lanţului A).

Secvenţa aa în cele trei lanţuri polipeptidice (fig. 1) – A, B şi peptida C – este esenţială pentru:

a) utilizarea terapeutică la om a insulinelor porcină şi bovină, care diferă numai printr-un aa (*alanină* la insulina de porc faţă de *treonină* la om în poziţia B_{30}) şi respectiv 3 aa diferiţi (poziţiile A_8, A_{10}, B_{10} la cea bovină), faţă de insulina umană.

b) demonstrarea acţiunii antigenice a insulinelor cu anomalii de sinteză, eliberare defectuoasă (rupere incompletă, cu fragmente de proinsulină), sau „clivare" inadecvată a aa dintre peptida C şi lanţul A al insulinei active.

Scanned with OKEN Scanner

Referitor la efectul biologic şi stabilitatea insulinei active, mai trebuie menţionate :

1) necesitatea păstrării structurii spaţiale conferite de cele trei punţi disulfidice (din care, una între aa 6–11 din lanţul A) întrucât desfacerea uneia din cele trei punţi, duce la inactivitatea insulinei ; de asemenea, modularea spaţială (secundară,terţiară), sub formă de dublu helix, (descoperită şi recunoscută recent), diferită de structura plană (Sanger) şi primară (reprezentată în fig. 1), atestă constatarea că, insulina circulantă are o altă configuraţie decât cea secretată de pancreas ;

2) păstrarea structurii de suprafaţă a moleculelor de insulină, prin grupurile polare şi nepolare pe care le posedă, oferă posibilitatea transformării din monomer în dimer (iar în prezenţa Zn în hexamer), asigurând reactivitatea în soluţii.

Insulina suferă un metabolism propriu, caracteristic, pornind de la sinteză, eliberare bifazică, transport şi degradare, dar cu un randament metabolic optim (cu mecanisme şi ipoteze încă controversate, inclusiv în explicarea acţiunii celulare).

Valoarea plasmatică, *à jeun*, este de **20 μU/ml** (insulinemia = **5–25 μU/ml**). După o încărcare cu glucoză, insulinemia urcă la **60–80 μU/ml**, în 30 minute.

Se apreciază că secreţia zilnică totală ajunge la 1 U/kg corp, adică **60–70** U/24 h,.la adultul mediu ponderal, sănătos.

Pentru înţelegerea patofiziologiei diabetului zaharat, cititorul va aborda *ACŢIUNILE BIOLOGICE ale INSULINEI*, mergând, de la simplu şi esenţial (fiziologia şi biochimia elementară a hormonului), la complex şi încă ipotetic (mecanismele biologiei moleculare) şi apoi, va face cunoştinţă cu noţiunile legate de CARENŢA ABSOLUTĂ DE INSULINĂ.

Privind *ACŢIUNILE BIOLOGICE ALE INSULINEI,* ne vom opri, într-o primă etapă la cunoştinţele elementare şi fundamentale legate de :

a) acţiunea insulinei asupra celor **trei metabolisme** (**GLUCIDIC, LIPIDIC, PROTEIC**) ;

b) acţiunea insulinei asupra celor **trei compartimente** (FICAT, ŢESUT ADIPOS, ŢESUT MUSCULAR)

Acţiunile metabolice (*anabolice*) ale insulinei se exercită asupra :

Scanned with OKEN Scanner

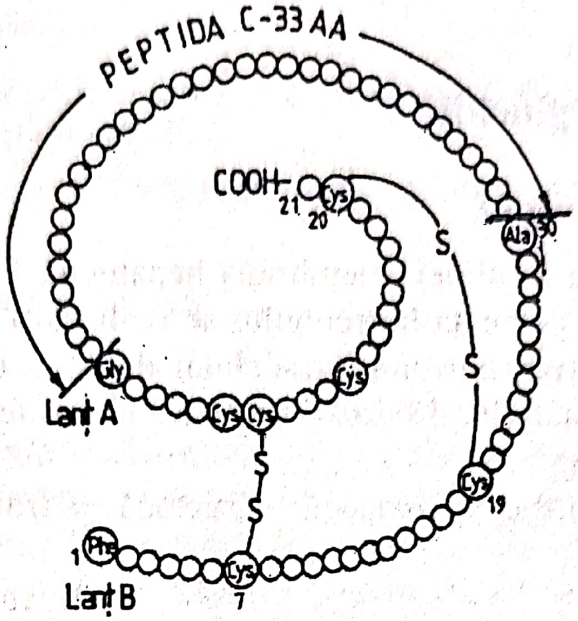
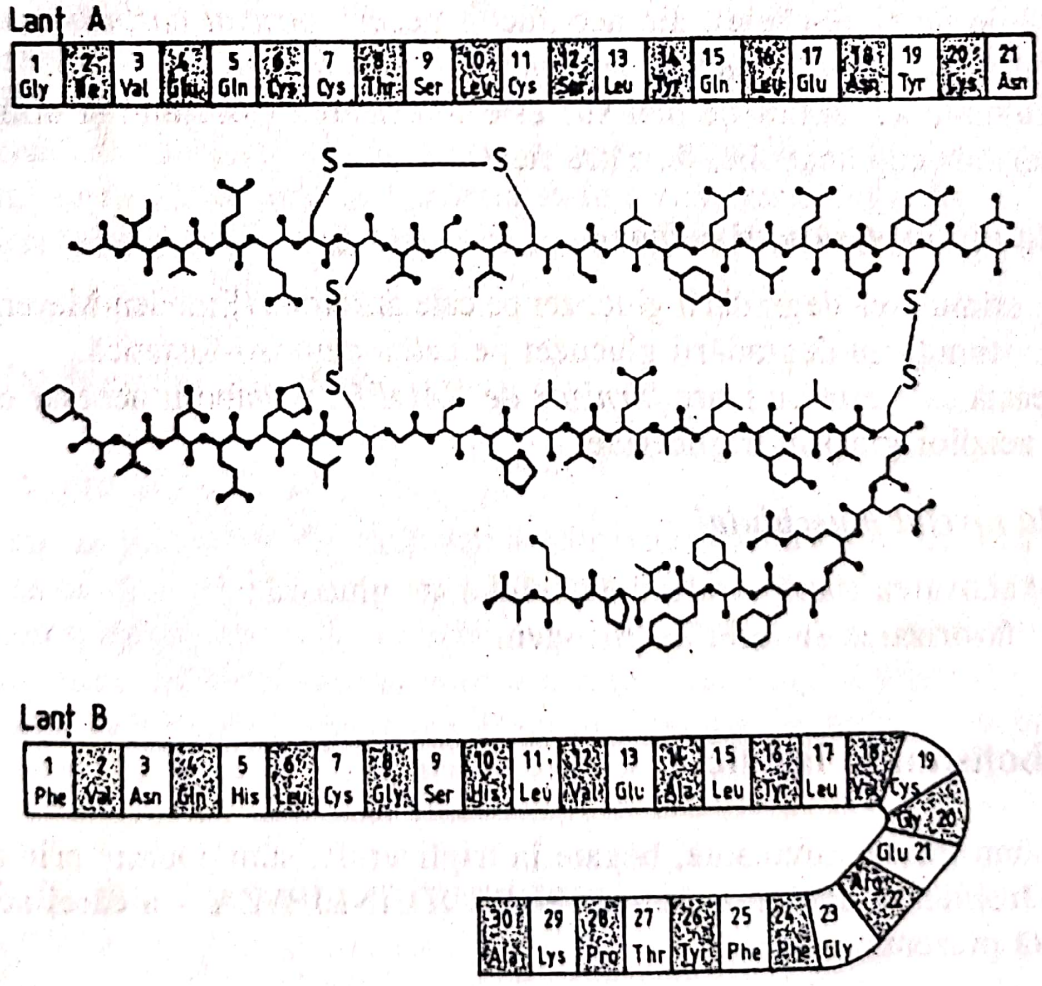


Fig. 1. – Structura primară (secvenţa aminoacizilor) a insulinei de porc, având lanţul A (21 aa) şi lanţul B (30 aa) unite prin punţi disulfidice (jos); connecting peptide (peptida C, 33 aa), interpusă între capul lanţului A şi coada lanţului B (sus). De menţionat, alanina (Ala) în poziţia 30 (B), care este înlocuită la om prin treonină (Thr)



Metabolismului glucidic

a) la nivelul ficatului

Chiar în absenţa insulinei, membrana hepatocitară este permeabilă pentru glucoză, dar în prezenţa hormonului se realizează:

a.1. stimularea transportului intracelular de glucoză;

a.2. stimularea activităţii *hexokinazei*, având ca efect *fosforilarea* glucozei în *glucozo-6-fosfat*;

a.3. stimularea *fosfofructokinazei*: fructoză ⇒ fructozo-6 P

⇓

fructozo 1–6 DP

a.4. stimularea glicogenogenezei (*glicogensintetaza*) şi a depunerii glucozei sub formă de glicogen; concomitent, inhibă *glicogenfosforilaza* (enzima de „rupere" a glicogenului);

a.5. inhibarea *neoglucogenezei* prin blocarea enzimelor, fiziologic ireversibile (enzime-cheie), ale neoglucogenezei: *piruvat carboxilaza, fosfoenol piruvat carboxikinaza* şi *fructozo 1–6 difosfataza.*

Rezultanta acţiunilor de mai sus este favorizarea stocajului şi utilizarea glucozei, în scop anabolic, de către ficat.

b) la nivelul ţesutului adipos

b.1. stimularea degradării glucozei pe cale anaerobă (Embden-Meyerhof);

b.2. stimularea degradării glucozei pe calea pentozo-fosfatică.

Această cale este un mare *furnizor de NADPH*, metabolit necesar esterificării acizilor graşi în trigliceride.

c) la nivelul muşchiului

c.1. activarea transportului intracelular de glucoză;

c.2. favorizarea sintezei de glicogen.

Metabolismului lipidic

Lipoproteinele circulante, bogate în trigliceride, sunt epurate prin acţiunea hidrolitică a unei enzime – LIPOPROTEINLIPAZA – a cărei acţiune necesită prezenţa insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

a) la nivelul ficatului

a.1. favorizarea *glicerokinazei*, care transformă glicerolul în forma sa activă ALFA-GLIGEROFOSFAT;

a.2. favorizarea reesterificării glicerolului şi depunerea sub formă de trigliceride.

b) la nivelul ţesutului adipos

b.1. stimularea sintezei de novo a acizilor graşi (AG), pentru care se foloseşte, obligatoriu, NADPH, rezultat copios din şuntul pentozo-fosfaţilor;

b.2. favorizarea captării adipocitare a AG rezultaţi din hidroliza trigliceridelor circulante, sub acţiunea favorizantă a insulinei asupra lipoproteinlipazei;

b.3. favorizarea acţiunii de esterificare a glicerolului cu alfa-glicerofosfatul rezultat din glicoliză.Toate cele trei acţiuni principale descrise mai sus asigură lipogeneza, deci depunerea de ţesut gras,rezultat din metaboliţii glucidici (glicerofosfat, NADPH).

b.4. inhibarea enzimei *triglicerid lipaza tisulară.*

c) la nivelul muşchiului favorizează ciclul lui Randle (glucoză-acizi graşi), concept după care, sub influenţa insulinei, oxidarea glucozei este accelerată, iar cea a AG este diminuată (esterificarea în trigliceride este sporită) şi, invers, acizii graşi din plasmă, în exces, când afluează către muşchi (în carenţa de insulină, diabet zaharat instabil, exces de hormoni lipolitici), frânează captarea glucozei şi oxidarea sa în celula musculară. Astfel, se explică intoleranţa la glucoză observată în anumite situaţii patologice.

Metabolismului protidic

a) la nivelul ficatului

Printr-un mecanism de facilitare a pătrunderii aminoacizilor prin membrana celulară şi a proceselor de fosforilare oxidativă, creşte sinteza hepatică a proteinelor, favorizând anabolismul şi scăzând ureogeneza hepatică. Prin acţiunea indirectă de inhibare a transformării aminoacizilor în cetoacizi(calea dezaminării oxidative), insulina diminuă cataboliţii (*acidul piruvic,* derivat din alanină), necesari neoglucogenezei.

b) la nivelul muşchiului

b.1. facilitează utilizarea aminoacizilor exogeni în sinteza protidică musculară;

Scanned with OKEN Scanner

b.2. favorizează sinteza de mARN necesar pentru a transmite codul sintezei polipeptidice, de la ADN la ribosomi;

b.3. conservă masa musculară prin evitarea risipei de aminoacizi şi a catabolismului proteic.

Carenţa de insulină

Se poate considera:

a) **Carenţa absolută de insulină**, rezultată din pancreatectomia totală experimentală şi, pe plan clinic, diabetul zaharat tip I (insulino-dependent), în care există o afectare/deficienţă cvasicompletă a insulelor Langerhans (ereditară, imunitară, inflamatorie-virală, pancreatectomie de necesitate, etc.);

b) **Carenţa parţială de insulină**, ce caracterizează unele cazuri de DZ tip I, incomplet controlate de administrarea exogenă de insulină şi cazurile de DZ tip II;

c) **Carenţa relativă de insulină**, în care, valorile secreţiei pancreatice de insulină sunt normale sau chiar sporite (hiperinsulinism), fără îndeplinirea acţiunilor metabolice cunoscute, anomalie rezultată printr-o serie întreagă de deficienţe:

c.1. – inhibiţie funcţională (secreţie întârziată după încărcarea cu glucoză, în DZ tip II);

c.2. – număr anormal de mic de receptori (*down phenomena*: *hiperinsulinismul scade numărul de receptori*), afinitate scăzută a receptorilor (obezitate), sau blocarea receptorilor prin anticorpi anti-receptori;

c.3. – insulino-rezistenţă:

- prereceptor (prin ac. antiinsulinici sau factori de inactivare)
- postreceptor (afectarea fenomenelor biochimice intracelulare)

Carenţa absolută de insulină are următoarele consecinţe:

1. Hiperglicemia (prin scăderea utilizării, glicogenoliză, neoglucogeneză);

2. Scăderea ponderală (sporirea catabolismului proteic şi lipoliza ţesutului adipos);

3. Topirea ţesutului adipos (diminuarea liposintezei şi creşterea lipolizei).

Pe plan biochimic, aceste consecinţe se realizează prin careţa absolută de insulină la principalele organe-ţintă (în sens centripet, de la periferie: ţesut gras, ţesut muscular, spre centru: ficat), având ca efecte:

Scanned with OKEN Scanner

a) la nivelul ţesutului adipos :

– suprimarea sintezei de trigliceride

– scăderea producţiei de acizi graşi (prin lipsa $NADPH_2$, rezultat din catabolismul glucozei prin şuntul pentozo fosfaţilor) şi a încorporării lor în ţesutul adipos ;

Tabel 1

Lista enzimelor stimulate sau inhibate de insulină*

	Stimulare	**Inhibare**
METABOLISMUL GLUCIDIC		
Glicoliza şi glicogeneza	Hexokinaza	Piruvatcarboxilaza
	Glucokinaza	Fosfo-enol-piruvat carboxikinaza
	Fosfofructokinaza	Fructozo-1,6-difosfataza
	Glicogensintetaza	Glucozo-6-fosfataza
	Piruvatkinaza	
	G-6-P dehidrogenaza	
	Lactatdehidrogenaza	
METABOLISMUL LIPIDIC	**Lipogeneza**	**Lipoliza**
	Acetil-CoA ligaza	Lipaza
	Acetil-CoA carboxilaza	Fosfolipaza A1
	Acetil-CoA sintetaza	
	Piruvat dehidrogenaza	
	Piruvat carboxilaza	
	Enzima malică	
	Lipoprotein lipaza	
	Hidroximetil-glutaril CoA reductaza	
	Hidroximetil-glutaril CoA reductazkinaza	
METABOLISMUL PROTIDIC	**Sinteza proteică**	**Degradare proteică**
	Tirozin-aminotranferaza	Serindehidraza
	Enzime ribozomale	Catepsina D
		Fosfataza acidă
METABOLISMUL ADN ŞI ARN	ARN-polimeraza	
	Enzime de ARNt-sinteză	
METABOLISMUL AMP-ciclic		cAMP-diesteraza
		cAMP-proteinkinaza
		Nucleozid-difosfat kinaza

* după Goldfine, 1981

Scanned with OKEN Scanner

– activarea lipolizei, punerea în circulaţie de glicerol şi acizi graşi liberi (aflaţi în imposibilitate de reesterificare prin lipsa glicerofosfatului, furnizat normal de glicoliză).

b) la nivelul muşchiului:

– scăderea pătrunderii aminoacizilor în celulă, care rămânând în circulaţie, vor fi preluaţi de ficat;

– scăderea pătrunderii intracelulare a glucozei şi utilizarea preferenţială, ca material energetic, a acetyl-CoA şi a corpilor cetonici, proveniţi din catabolismul acizilor graşi;

– sporirea glicogenolizei şi catabolismului proteic (bilanţ azotat negativ) cu topirea maselor musculare;

c) la nivelul ficatului:

– sporeşte (nedorit) producţia de glucoză prin: *glicogenoliză*, desfacerea glucozo-6 fosfatului, *neoglucogeneză*, consecutiv acţiunii hormonilor (în exces) glicogenolitici (glucagon, adrenalină) şi activării enzimelor suprimate în prezenţa insulinei (glicogen fosforilaza, glucozo-6 fosfataza, piruvat carboxilaza, fosfoenol piruvat carboxikinaza, fructozo 1–6 difosfataza).

– sporeşte *beta-oxidarea acizilor graşi liberi*, rezultaţi din lipoliza masivă, având ca efect nedorit supraproducţia de acetyl CoA, ce tinde să „capteze" ciclul Krebs, *via oxalacetat,* dar se produce o „gripare" prin inhibiţia *citratsintetazei* (enzima de „pornire" a acestei căi metabolice importante) de către excesul de acizi graşi, în lipsa insulinei. Această supraproducţie de acetyl-CoA va fi deviată spre o altă cale metabolică:

– condensarea moleculelor de acetyl-CoA în acetoacetyl-CoA, precursorul celor trei corpi cetonici: **1. Acetoacetat; 2. Acid betahidroxibutiric** (rezultat din **1** prin captare de H_2); **3. Acetona** (rezultat din **1** prin decarboxilare).

– sporeşte captarea hepatică a aminoacizilor (ce nu mai sunt preluaţi de masa musculară) şi metabolizarea prin *dezaminare oxidativă*, având ca rezultat formarea de *cetoacizi,* care intră în calea *neoglucogenezei*, la nivel de piruvat. Resturile amino-, rezultate din dezaminare, se orientează către calea *ureogenezei* (Krebs-Henseleit), explicând unul din mecanismele creşterii ureei sanguine în diabetul zaharat dezechilibrat, cu cetoacidoză şi carenţă importantă de insulină.

Efectele pe termen lung ale carenţei absolute de insulină determină apariţia complicaţiilor consecutive **macroangiopatiei** şi **microangiopatiei dia-**

Scanned with OKEN Scanner

betice prin afectarea vasculară de către anomaliile metabolice induse de lipsa insulinei endogene şi aportul insulinei exogene (vezi infra):

- acumularea de lipide, glicozilarea proteinelor în pereţii vaselor mari: aortă, coronare, arterele cerebrale şi arterele periferice;
- hiperglicemie cronică, ce antrenează sinteza anormală de glicoproteine, reducerea glucozei în sorbitol, ce se acumulează în membrana bazală a capilarelor (microangiopatie renală şi oculară) şi nervi (neuropatie).

Receptori de insulină

Receptorul de insulină se consideră a fi o glicoproteină cu GM ≈ 350.000. Această glicoproteină conţine două subunităţi α de 125.000 daltoni şi două subunităţi β de 90.000 daltoni.

Cooperarea negativă este un fenomen cvasicaracteristic pentru receptorii de insulină, reprezentând un mecanism de feed-back negativ, prin care, afinitatea pentru insulină a receptorilor neocupaţi (restanţi) scade, pe măsură ce un număr tot mai mare de receptori au fost deja ocupaţi de insulină.

Down regulation este un alt fenomen în scenariul relaţiei *insulină-receptori* şi constă în reglarea numărului de receptori de nivelurile cantitative ale insulinei circulante. Astfel, în *stările hipoinsulinemice* (cazurile netratate), numărul receptorilor creşte, iar în *stările hiperinsulinemice* (cum este cazul obezităţii de aport) numărul receptorilor scade, antrenând un cerc vicios, în care tot mai multă insulină este secretată (pentru a depăşi starea precară a numărului redus de receptori). Bolnavul obez, care începe să menţină dietă hipoglucidică şi să scadă în greutate, îşi diminuă nivelul ripostei hiperinsulinemice şi etalează un număr sporit de receptori cu afinitate insulinică crescută.

Numărul receptorilor este influenţat şi de administrarea altor agenţi (creşte la administrarea derivaţilor de sulfonil uree, antidiabetice orale).

TmG

im. 1145749

Defineşte capacitatea maximă de reabsorbţie a glucozei la nivelul tubului contort proximal al nefronului. Valoarea reabsorbţiei este de TmG (bărbaţi) = 375 mg/min şi TmG (femei)=305 mg/min. Glucoza din fluxul plasmatic renal filtrează prin glomerul în cantitate de 100 mg/min. (1,5 kg/24 ore), dar existenţa TmG (având ca suport biochimic o „moară", un „cărăuş„ de transfer activ al glucozei din urina primară înapoi în sângele peritubular)

Scanned with OKEN Scanner

face ca *urina finală să nu conţină nici o cantitate de glucoză* (sau foarte mici cantităţi). „Moara" are o capacitate maximă de transfer de 375 mg glucoză/minut, dar nu funcţionează decât rareori la această capacitate, ritmul „activităţii" fiind impus de debitele glucozate afluente la rinichi; acest ritm creşte atunci când oferta (aportul alimentar de glucoză) tinde să depăşească valoarea glicemiei de 180 mg% (frânată de riposta fiziologică de insulină), valoare echivalentă cu glicemia „prag", după care apare glucozuria.

În final, se poate conchide că, noţiunea fundamentală a TmG este evocată în două situaţii critice:

1. depăşirea capacităţii de reabsorbţie maximă printr-o ofertă de peste 375 mg glucoză/min – cazul **diabetului zaharat**, cu carenţă de insulină;

2. defecţiuni, blocări ale „morii" de transport activ (o „boală de TmG", de fapt o tubulopatie renală cu afectarea transportului de retur al glucozei, din tubi în spaţiile peritubulare) – este cazul **diabetului renal,** fără nici o legătură cu secreţia de insulină, (care se menţine în limite fiziologice, asigurând o glicemie normală, fără a se putea controla însă, eliminarea renală de glucoză, generând glucozurie, indiferent de aportul alimentar de glucoză).

Hb glicozilată (Hb A_1c)

Glicozilarea hemoglobinei se face printr-o legătură covalentă (fără intervenţia vreunei enzime) şi, depinde de concentraţia glucozei, pentru a atrage după sine creşterea procentului de Hb glicozilată peste valorile normale de 4–6% din totalitatea hemoglobinei, la *peste 10%* (12–15%) în prezenţa hiperglicemiei, valori ce se menţin (veritabilă memorie biologică), chiar după scăderea convenabilă a glicemiei, confirmând un diabet zaharat (chiar la valori fortuite normale ale glicemiei).

Glicozilarea Hb (ca şi a altor proteine) este o reacţie importantă, a cărei consecinţă practică este posibililitatea aprecierii glicemiei medii pe o perioadă lungă de timp (până la 120 zile, cât este durata de viaţă maximă a hematiei), în medie 6 săptămâni – 2 luni, ca diagnostic biochimic retrospectiv, în condiţiile controlului terapeutic al unui pacient cu diabet zaharat.

Termenul generic de Hb A_1c folosit pentru Hb glicozilată cuprinde:

– cifra 1, faptul că legătura D-glucozei cu Hb se face la primul carbon al glucozei;

– sufixul c, întrucât această Hb glicozilată este formată din fracţii diferite (A_1a, A_1b, A_1c), care se separă succesiv la electroforeza Hb, *HbA_1c* fiind cea mai stabilă şi, practic, specifică.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Global, s-a apreciat că etiologia a 50% din cazurile cu diabet zaharat o reprezintă ***ereditatea*** (familial, gemeni diabetici, cupluri diabetice, sistem HLA) şi 50% implică factorii de mediu ***(dobândit)***.

Constatările de mai sus au fost sprijinite de studiile genetice care s-au focalizat pe:

– relaţia dintre anumite antigene ale sistemului HLA (DR, D, B, C, A) şi susceptibilitatea individuală de a contracta DZ insulinodependent (fig. 2) condiţionând, alternativ sau cumulat: *dezvoltarea de autoanticorpi* (contra insulelor Langerhans, antiinsulinici, antireceptori insulinici etc.) sau *facilitarea acţiunii agresiunii externe (virus); modul de transmisie genetic* (recesiv, cu penetraţie incompletă de 50%, la o frecvenţă a genei patogene de 20–25%), care este multifactorial în realizarea fenotipică a bolii, printr-un număr nedeterminat de gene purtătoare de alele diferite (ce trebuie să depăşească cantitativ o anumită valoare) şi prin intervenţia favorizantă a unor factori de mediu (conform tabelului 2).

Întrucât afirmarea cauzei unice în etiopatogenia diabetului zaharat a fost înlocuită de mozaicul factorilor etiologici de la baza teorii multifactoriale, modelul propus în fig. 3 face legătura, posibil reală, dintre cele două grupe mari de factori etiologici, discutaţi la început: EREDITATE + FACTORI DE MEDIU.

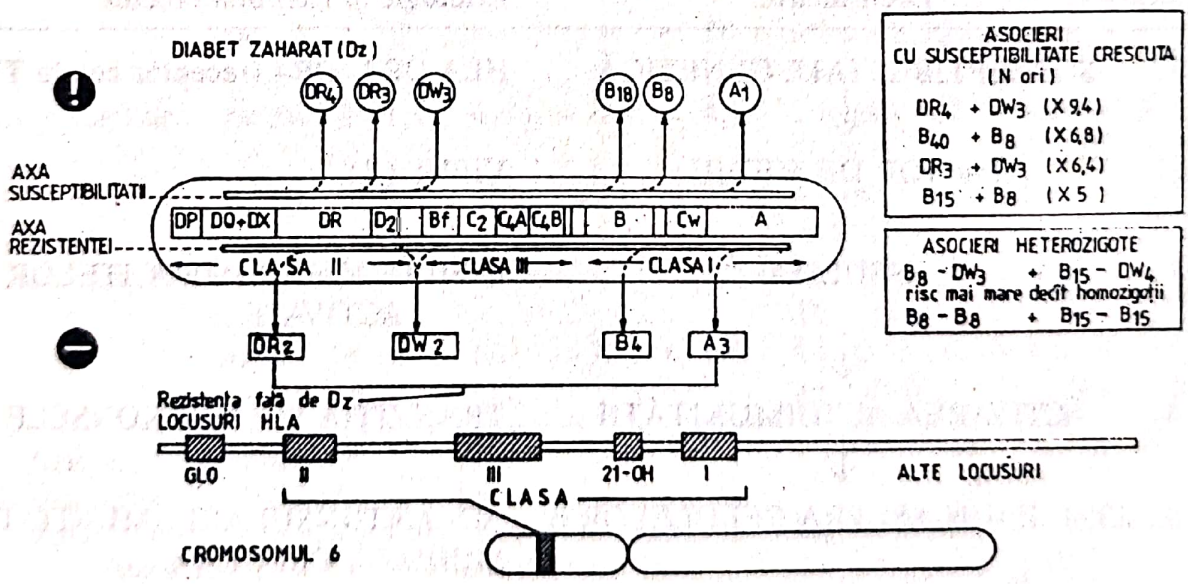


Fig. 2. – Structura cromosomului 6 (locusuri genetice în sistemul HLA), care conferă atât susceptibilitate (axa susceptibilităţii, semnul!), cât şi rezistenţă (axa rezistenţei, semnul auto „acces interzis", la boală) pentru DZ, prin condiţionare genetică, atât pentru homozigoţi (DR_4, DR_3, DW_3, B_{18}, B_8, A_1), asocieri de gene patogene (riscul creşte de N ori), cât şi pentru heterozigoţi (vezi căsuţele din dreapta)

Tabel 2

Factorii de mediu favorizanţi pentru diabetul zaharat

	CONSECINŢE
Obezitatea	• Creşterea necesităţilor de insulină • Diminuarea sensibilităţii periferice la insulină (diminuarea numărului şi/sau afinităţii receptorilor)
Alcoolul	• Pancreatită acută/cronică • Ciroză pancreatică • Obezitate (regim hipercaloric) • Scăderea toleranţei la glucoză (cu hiperinsulinism)
Viruşi (urlian, hepatitic, rubeolic, gripal, cytomegalus, Coxsackie, mononucleozei infecţioase)	• Insulită, autoanticorpi, anticorpi citotoxici • Activarea imunităţii celulare
Medicamente (corticoizi, contraceptive, diuretice etc.)	• Intoleranţă la glucoză
Factori psihici	• Incomplet elucidaţi(te)

PATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT (TIP I)

Treapta	Evenimente	Etiologie şi răspuns efector
1	SUSCEPTIBILITATE GENETICĂ	HLA-DR3, DR4 (receptor celula T)
	↓	
2	FACTOR DE MEDIU	VIRUS (?)
	↓	
3	INSULITA	INFILTRAREA LIMFOCITELOR T ACTIVATE
	↓	
4	ACTIVAREA AUTOIMUNITĂŢII	TRANZIŢIA SELF → NONSELF
	↓	
5	ATAC IMUN ASUPRA CELULELOR β	AC. ANTIINSULARI, IMUNITATE MEDIATĂ CELULAR
	↓	
6	**DIABET ZAHARAT**	> 90% CELULE β DISTRUSE

Fig. 3. – Evoluţia patogenică a evenimentelor, condiţiile etiologice şi efectorii implicaţi în declanşarea diabetului zaharat (după Foster D.W.)

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diabetului zaharat

1. Diagnosticul clasic al bolnavului cu diabet zaharat tip I, aflat în carenţă absolută de insulină, continuă să fie stabilit TARDIV, în prezenţa tabloului clinic caracteristic constând din cele 3 semne majore, cei *3 P*: **Polifagie, Poliurie, Polidipsie.**

La acestea, se adaugă **scăderea ponderală progresivă**, dar importantă (DZ = boală consumptivă precum cancerul), în pofida apetitului exagerat.

Dozările biochimice confirmă **hiperglicemie** ± ***glucozurie***.

Tabel 3

Diagnosticul biochimic al diabetului zaharat (DZ)

	U.M.	DZ posibil*	DZ probabil*	DZ imposibil*	DZ cert**	Scăderea TGO***
• sânge venos	mmol/l	≥ 10	4,4 - <10	< 4,4	à jeun ≥ 6,7 2h ≥ 10	à jeun < 6,7 2h: 6,7 - 10
	mg/dl	≥ 180	80 - <180	< 80	à jeun ≥ 120 2h ≥ 180	à jeun < 120 2h: 120 - 180
• sânge capilar	mmol/l	≥ 11,1	4,4 - <11,1	< 4,4	à jeun ≥ 6,7 2h ≥ 11	à jeun < 6,7 2h: 7,8 - 11,1
	mg/dl	≥ 200	80 - <200	< 80	à jeun ≥ 120 2h ≥ 200	à jeun < 120 2h: 140 - 200
• plasmă capilară	mmol/l	≥ 12,2	5,5 - <12,2	< 5,5	à jeun ≥ 7,8 2h ≥ 12,2	à jeun < 7,8 2h: 8,9 - 12,2
	mg/dl	≥ 220	100 - <220	< 100	à jeun ≥ 140 2h ≥ 220	à jeun < 140 2h: 160 - 220

* Determinări fortuite;
** Determinări la TTGO;
*** TGO – toleranţa la glucoză oral după administrarea a 75 g glucoză pulbere – testul standard – în 250–350 ml apă sau ceai.
– 1,75 g glucoză/kg corp la copii sau 100 g glucoză la gravide.

2. O a doua modalitate de diagnostic este *descoperirea fortuită* a valorilor crescute ale glicemiei: **à jeun peste 140 mg% (7,8 mmol/l), sau postprandial ≥ 200 mg% (11 mmol/l) ± GLUCOZURIE**. Valorile se refe-

Scanned with OKEN Scanner

ră la determinarea glicemiei în plasma sângelui venos. Pentru aprecierea justă a criteriilor de diagnostic – când nu se utilizează plasmă venoasă – se recomandă a utiliza tabelul 3.

Metoda enzimatică (*tehnica glucoxidazei*, recomandată de O.M.S. din anul 1985), superioară metodei uzuale cu ortotoluidină, consideră „îndoielnice" valorile glicemiei între 120–140 mg% (6,7–7,8 mmol/l) şi **absolut patologice valorile peste 160 mg% (8,8 mmol/l) postprandial**, *oricare ar fi orarul recoltării* (dozarea se face în plasma sângelui venos) şi *conţinutul prânzului*.

Tabel 4

Diagnosticul stadial al diabetului zaharat (DZ)

Stadiu	Denumire	Caracteristici/Teste
IV	DZ clinic manifest	• Glicemie à jeun > 120 mg% (140 mg%) • Glicemie post-prandială > 160 mg% • Glucozurie ±
III	DZ chimic	• Glicemie à jeun < 120 mg% (140 mg%) • TTGO anormal: scăderea toleranţei la glucoză
II	DZ latent	• Glicemie à jeun < 120 mg% • TTGO: normal • Test Fajans-Conn pozitiv (TTGO anormal după sensibilizare prin administrarea a 50 mg prednison cu 12 h şi 2 h înainte de efectuarea TTGO)
I	DZ potenţial (Prediabet)	• Glicemie à jeun < 120 mg% • TTGO: normal • Test Fajans-Conn: normal • Argumente clinice ereditare şi/sau personale ce conferă un risc statistic sporit: - existenţa de diabetici în familie (atât din partea mamei cât şi a tatălui pacientului) - gemenii univitelini, din care unul din ei este bolnav de DZ - copiii cu greutatea la naştere mai mare de 4 kg - mamele care nasc feţi morţi - femeile care au prezentat glicozurie la una sau mai multe naşteri - persoanele obeze (cu peste 25% faţă de GI) - persoanele care au prezentat hiperglicemie ± glucozurie după afecţiuni grave: infecţii, infarct miocardic acut, sau administrarea unor medicamente: corticoizi, contraceptive, diuretice - grupe HLA tip DR3 sau DR4

Scanned with OKEN Scanner

De obicei, *descoperirea fortuită* se constată în prezenţa diabetului zaharat tip II, necunoscut de pacient până atunci, sau cu ocazia explorărilor de rutină pentru alte afecţiuni, la obezi cu risc (genetic, sau de mediu – ex. alcoolism) pentru diabet zaharat.

3. In contextul infarctului de miocard acut, a stress-ului impus de un traumatism, sau o intervenţie chirurgicală.

4. Diagnosticul poate fi evocat şi confirmat trecând în revistă metodologia diagnosticului evolutiv (conform tabelului 4), pentru care sunt necesare: efectuarea TTGO, proba Conn-Fajans, cât şi consultarea clasificării OMS (tabelul 5), pentru încadrare nosologică.

5. Diagnosticul biochimic modern permite afirmarea diabetului zaharat (chiar în prezenţa normalizării glicemiei induse de dietă/tratament), când sunt depăşite valorile normale ale:

– **Hb A_1c** (4,4–5,6%), în general peste 10%;
– **Fructozaminei** (N = 205–285 μmol/l în plasmă)
– **Peptidei C**: bazal 1–3,6 ng/ml plasmă, sau o eliminare urinară peste 33–59 μg/100 ml.

De asemenea, dozarea **insulinemiei** perfectează diagnosticul biochimic şi furnizează dovada biologică pentru forma clinică (non/-insulinodependent), prin valorile absente sau mult scăzute ale insulinemiei, sub ***5–25 μU/ml*** (plasmă à jeun), sub **35–125 μU/ml plasmă, după TTGO**, în tipul I de DZ şi, valori normale/crescute ale insulinemiei (peste aceste valori normale de mai sus) în DZ tip II.

În continuare, vor fi prezentate caracterele speciale de încadrare pentru:

A. *Diabet zaharat tip I şi tip II* (vezi tabelul 6)
B. *Diabetul zaharat în relaţie cu malnutriţia*
C. *Alte tipuri de diabet zaharat*
D. *Diabetul zaharat gestaţional*

A. În mod evident, ponderea cea mai importantă în cazuistica afluentă spre cabinetele de medicină generală cât şi de specialitate o reprezintă pacienţii cu DZ tip I şi DZ tip II.

Caracterele esenţiale şi particulare ale celor 2 tipuri sunt prezentate în tabelul 6, care oferă suficiente criterii de diferenţiere pentru orientarea clinică şi terapeutică (vezi mai jos „DZ slab" şi „DZ gras").

Totuşi, în DZ tip I au mai fost individualizate subtipuri cum ar fi I_a (asociat cu anomalii în sistemul HLA, anticorpi antiinsule Langerhans şi anticitoplasmatici prezenţi), I_b (asociat cu alte endocrinopatii autoimune) şi I_c (asemănător cu MODY, nu necesită creşterea progresivă a dozelor de

insulină, are caracter ereditar dominant, este fără o componentă autoimună asociată). Cele mai frecvente cazuri de DZ tip I au o vârstă a debutului între 11–13 ani (coincide cu debutul pubertăţii), dar acest debut se poate situa la orice vârstă, inclusiv vârsta avansată.

Tabel 5

Clasificarea internaţională (OMS, Madrid 1985) a diabetului zaharat (DZ)

CLINICĂ

- DIABET ZAHARAT
  1. DZ insulino – dependent (tip I)
  2. DZ noninsulino – dependent (tip II)
     - 2.1. cu obezitate
     - 2.2. fără obezitate
  3. DZ de malnutriţie
  4. Alte tipuri, din:
     - boli pancreatice
     - boli endocrine
     - indus de droguri
     - defecte ale receptorului insulinic
     - sindroame genetice
     - cauze diverse
- SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ
  1. Cu obezitate
  2. Fără obezitate
- DIABETUL ZAHARAT GESTAŢIONAL

STATISTICĂ

- ANOMALII ANTERIOARE ALE TTGO
- ANOMALII POTENŢIALE ALE TTGO

Etiologia DZ tip I este, în mod obişnuit, greu de precizat, existând opinia, cea mai agreată, a unui factor (viral?), sau alt eveniment nespecific al iniţierii leziunii celulelor beta pancreatice, urmat de o distrucţie lentă autoimună a celulelor beta-restante, tot scenariul de mai sus, evoluând la o persoană cu o susceptibilitate genetică.

Titrul autoanticorpilor faţă de celulele insulelor Langerhans este ridicat şi decelabil, imediat după debutul bolii, la peste 90% din pacienţii cu DZ tip I şi se găseşte la numai 5–10% din pacienţi, după 20 ani de evoluţie.

DZ tip II se consideră mult mai frecvent decât DZ tip I, de aproximativ 10 ori (10 : 1), deşi debutul obişnuit este după vârsta de 40 ani.

Scanned with OKEN Scanner

O formă particulară de DZ neinsulinodependent este *DZ de maturitate cu debut la tânăr* (**MODY** – *maturity onset diabetes of youth*).

Aproximativ 50–90% din pacienţi sunt supraponderali.

Modul de diagnosticare este fortuit, cu ocazia diverselor examinări de laborator în care este inclusă, de rutină, glicemia, boala fiind, cel mai adesea, asimptomatică.

Pentru celelalte caracteristici definitorii încadrării clinico-evolutive şi terapeutice, consultaţi tabelul 6.

Tabel 6

Aspecte caracteristice esenţiale ale celor două tipuri principale de DZ (tip I – insulinodependent şi tip II – noninsulinodependent)*

TIP I – Insulinodependent	TIP II – Noninsulinodependent
– promovează cetoza	– cetoza rară/absentă
– tratament insulinic obligatoriu	– tratament insulinic opţional
– debut/evoluţie brusc(ă) în copilărie, adolescenţă	– debut insidios**, obişnuit peste 50 ani
– fără obezitate	– fără sau cu obezitate
– relaţie certă cu HLA–DR_3 şi DR_4	– nu este în relaţie cu HLA
– ac. antiinsule Langerhans	– fără anticorpi antiinsule
– anamneză familială pozitivă în 10% din cazuri	– anamneză familială pozitivă în 30% din cazuri

* din considerente practice, clinico-terapeutice, consultaţi şi tabelul 8 privind dg. diferenţial între DZ „slab" şi DZ „gras" (vezi în continuare)

** inclusiv şi varianta MODY – *maturity onset diabetes of youth* (diabetul de tip adult al tinerilor, noninsulinodependent)

De menţionat rezistenţa la tratamentul insulinic care este datorată, atât scăderii capacităţii de legare a insulinei de receptorul membranar specific, cât şi defectului post-receptor al acţiunii insulinei.

Deşi DZ tip II prezintă o justificare patofiziologică rezonabilă pentru abţinerea de la aplicarea iraţională a insulinei în terapia acestei forme clinice, ocazional, DZ tip II poate trece în DZ tip I, sau *DZ insulino-necesitant*, impunând instalarea temporară (rareori definitivă) a insulinoterapiei.

***B.** Diabetul zaharat de malnutriţie* a fost introdus în clasificarea OMS a diabetului zaharat după Congresul de la Madrid (1985), această formă clinică, prevalentă în ţările tropicale, având următoarele caratere : 1) apare în condiţii de malnutriţie severă ; 2) debutul înaintea vârstei de 30 ani ; 3) hiperglicemia este importantă, dar fără cetoză ; 4) necesită aplicarea insulinoterapiei

Scanned with OKEN Scanner

pentru a fi ţinută sub control ; 5) are subtipuri în care sunt prezente fibroză pancreatică asociată, calculi sau o dietă bogată în cianamide.

C. Diabet zaharat – **alte tipuri**

Boala pancreatică

- Pancreatită cronică
- Pancreatectomia (chirurgicală, de necesitate pentru pancreatită acută, tumori, chisturi etc.)
- Calcificări pancreatice (tot cu participarea alcoolului-DZ tip K)*
- Ciroză pancreatică
- Malnutriţie (tip Z)
- Hemocromatoză
- Neoplasme

Boli endocrine

- Glucagonom
- Acromegalie
- Tireotoxicoza
- Feocromocitom
- Hiperaldosteronism
- Leziuni hipotalamice

Indus de droguri

- Corticosteroizi
- Diuretice (*tiazide, furosemid, bumetanida, clopamida, clorexolon*)
- Agenţi psihoactivi (*fenotiazine, doxepin, antidepresive triciclice, amitriptilină, carbonat de litiu, haloperidol, marijuana*)
- Catecolamine
- Analgezice (*indometacin, paracetamol*)

Defecte ale receptorului insulinic

- Lipodistrofia congenitală
- DZ cu ac. antireceptori insulinici
- DZ asociat cu acantosis nigricans

Sindroame genetice

- Erori metabolice înnăscute (glicogenoze, porfirie acută intermitentă)
- Sindroame de rezistenţă la insulină (lipoatrofie, ataxie, telangiectazie, distrofie miotonică)

---

* incluse în DZ + malnutriţie

Scanned with OKEN Scanner

- Anomalii ereditare neuromusculare (sindromul DIDMOAD = Diabetes Insipidus + Diabetes Mellitus + Optic Atrophy + Deafness), (coreea Huntington), (sd. Lawrence Moon Biedl: degenerescenţă diencefalo-retiniană), (sd. Werner: sd. pluriglandular cu senescenţă cutanată), (sd. progeroid), (sd. Prader-Willy: întârziere psihomotorie + obezitate + DZ)
- Anomalii citogenetice: Down, Turner, Klinefelter

Cauze diverse

- **Sindromul Pierre Mauriac** (DZ prepubertal): nanism + hipogonadism + hepatomegalie + DZ infantil
- **Sd. Achard-Tiers** (DZ de menopauză sau DZ al „femeilor cu barbă"): hipertricoză + obezitate de tip android + HTA ± tumori virilizante + DZ

D. Diabetul zaharat gestaţional (Scurtă caracterizare)

Este considerat un DZ tranzitor, ce apare în contextul unei sarcini şi dispare (în majoritatea cazurilor, dar nu întotdeauna) după naştere.

Cazurile cu DZ descoperite în cursul sarcinii (DZ gestaţional), care persistă după naştere, depind de gravitatea DZ gestaţional descoperit şi numărul de sarcini anterioare.

Acţiunea diabetogenă a fost atribuită gonadropinei corionice şi estrogenilor, ce declanşează, sau relevă un DZ în cursul sarcinii.

Tabel 7

Criterii de diagnostic biochimic pentru DZ gestaţional*

Criterii OMS	aceleaşi criterii ca pentru femei fără sarcină		
Criterii O'Sullivan & Maham		Glicemia (concentraţia plasmatică venoasă)	
	Reper orar	**DZ patent**	**Scăderea TGO**
	0 (à jeun)	≥ 5,8 mmol/l (105 mg%)	< 5,8 mmol/l
	1 h	≥ 10,6 mmol/l (190 mg%)	
	2 h	≥ 9,2 mmol/l (165 mg%)	6,7–9,2 mmol/l (120–165 mg%)
	3 h	≥ 8,1 mmol/l (145 mg%)	

* TTGO se va efectua cu o doză de 100 g glucoză pentru încărcare

DZ gestaţional, asociat obezităţii, se comportă ca un DZ tip II (insulinorezistenţă), deşi insulinemia poate fi sporită sau relativ diminuată.

Criteriul esenţial al diagnosticului este valoarea crescută a glicemiei à jeun, considerată normală/anormală ca şi în condiţiile unei femei fără sarcină (vezi tabelul 3, pag. 21).

Situaţiile îndoielnice sau persoanele cu risc pentru DZ (antecedente familiale, obezitate, macrosomie fetală la o naştere anterioară) determină aprofundarea noţiunii de DZ gestaţional şi afirmarea diagnosticului prin TTGO.

Întrucât criteriile OMS nu fac o diferenţiere între interpretarea TTGO la femeile fără sarcină, comparativ cu gravidele, şi nu există un consens asupra valorilor normale maxime admise, majoritatea specialiştilor apelează încă la criteriile propuse de O'Sullivan şi Maham, 1964 (vezi tabelul 7).

DZ gestaţional va fi diferenţiat de un DZ patent constatat în cursul sarcinii, dar cunoscut înainte de evoluţia sarcinii, un DZ (non)insulinodependent, ale cărui semne de prognostic peiorativ (Pedersen) constau în: asocierea de pielonefrită, ori de cetoză, toxemie gravidică, neglijenţă şi condiţii sociale precare, tulburări psihice.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul pozitiv în DZ se bazează pe elemente clare, precise, ce presupun o încadrare nosologică relativ uşoară şi rapidă (conform cu datele prezentate mai sus).

Diagnosticul diferenţial în DZ comportă următoarele obiective:

a) criterii de diferenţiere între *DZ „slab"* şi *DZ „gras"* (vezi tabelul 8);

b) *diagnosticul glucozuriei*, din care rezultă o noţiune clinico-patologică total diferită de DZ, şi anume – DIABETUL RENAL (tabelul 9);

c) *diagnosticul poliuriilor*, din care rezultă un al treilea tip nosologic de diabet – DIABETUL INSIPID.

Deşi diferenţierea în DZ slab şi DZ gras foloseşte criterii care pot suferi modificări substanţiale (cum ar fi necesitatea administrării temporare a insulinei la pacienţii din al doilea grup), tabelul 8 conferă, în majoritatea situaţiilor, posibilitatea orientării clinico-evolutive şi terapeutice corecte, ceea ce dă o valoare practică considerabilă acestui mod, aparent simplist, de a gândi încadrarea clinică şi conduita terapeutică, la primul abord al pacientului diabetic.

Scanned with OKEN Scanner

O a doua constatare, care rezultă din afirmaţiile de la punctele b) şi c) de mai sus (vezi şi tabelele corespunzătoare), este aceea că, la cuvântul DIABETES se pot asocia (de aceea nu se foloseşte singur) trei noţiuni diferite (după cum diferite sunt şi organele afectate) :

DIABETES MELLITUS – boală pancreatică (insulele Lagerhans) ;
DIABETES RENALIS – boală renală (tubulopatie congenitală) ;
DIABETES INSIPIDUS – boală hipotalamică (neurosecreţia de vasopresină).

Tabel 8

Criterii clinico-evolutive şi terapeutice pentru a diferenţia DZ slab de DZ gras

	DZ slab	DZ gras
Frecvenţa	10–15 %	85–90 %
Vârsta	copil, adult tânăr	>40 ani
Greutate	subponderal	obez
Cetoacidoza	+ (frecvent)	– (rară)
Insulinemia	scăzută	normală/crescută
Hiperlipemia	+ (tranzitorie)	+ (permanentă)
Complicaţii vasculare (ex. gangrenă)	specifice	nespecifice
Insulinosensibilitatea	+	–
Evoluţia	COMA	complicaţii degenerative

Dacă lăsăm deoparte, pentru moment, subiectul lucrării noastre (diabetul zaharat sau diabetes mellitus) şi „transferăm" endocrinologului cazurile cu diabet insipid, în grija internistului rămâne şi cea de a doua formă de diabet – diabetul renal – care, deşi rară, comportă o discuţie particulară.

Diabetul renal

Deşi este implicat alt organ, ca substrat morfopatologic, noţiunea de DIABET RENAL poate să nu fie atât de bine delimitată, existând posibilitatea intricării cu diabetul zaharat.

Pe lângă criteriile expuse în tabelul 9, **determinarea TmG** (normal 325 ± 36 mg/min/1,73 m^2) arată o valoare coborâtă în DIABETUL

RENAL adevărat (*tip A*), de obicei sub 100 mg/min/1,73 m². Formula de calcul a *TmG* este :

$$TmG = Cl_{creat.} \times PG - UG \times V, \text{ în care}$$

$Cl_{creat.}$ = clearance creatinină,
PG = valoarea glicemiei în mg/ml,
UG = valoarea glucozuriei (mg/ml),
V = debitul urinar (ml/min).

Tabel 9

Diagnosticul diferenţial al glucozuriilor

Glucozuria renală (DIABETUL RENAL)*
1. Glucozurie prezentă la glicemie normală
2. Glucozurie prezentă indiferent de aport
3. Aportul alimentar de glucoză nu influenţează glicemia
4. Testul de toleranţă la glucoză oral este normal
5. Identificarea în urină şi a altor zaharuri
6. Neconfirmarea unui DZ în cel puţin 3 ani de la instalarea glucozuriei

Glucozuria de sarcină

Eliminarea prin urină a altor zaharuri: fructoză (inofensivă), galactoză (copilărie), lactoză (lehuzie), pentoze (pentozurii esenţiale)

* Criteriile lui Marble

Tipul B de DIABET RENAL consideră glucozuria ca secundară scăderii pragului sanguin renal de apariţie a glucozei (Govaerts), cu TmG normal şi marcată turtire a curbei de titrare a glucozei în urină.

Diabetul renal reprezintă o disfuncţie tubulară de origine genetică (ancheta familială obligatorie), rezultând o afecţiune benignă (cu o incidenţă de numai 0,2% din totalitatea melituriilor), prezentă probabil de la naştere, dar descoperită întâmplător, cu ocazia unor analize de rutină, fără poliurie sau alte manifestări clinice.

Glucozuria este permanentă, relativ moderată (10–30 g/24h), rareori cu semne de hipoglicemie (tipul A) paroxistică (mai ales după administrarea intempestivă, din eroare, de insulină).

În acelaşi context al glucozuriei renale, pot rezulta anomalii asociate :

DIABET RENAL DUBLU :
- glucofosforic (glucozurie + fosfaturie)
- glucoglicinic (glucozurie + hiperglicinurie)

Scanned with OKEN Scanner

DIABET RENAL COMPLEX :

- Sd. Toni-Franconi-Debré (congenital, primitiv, idiopatic sau secundar) care asociază : *glucozurie + hiperaminoacidurie + fosfaturie*
- Sd. Luder-Sheldon : *glucozurie + rahitism + hiperaminoacidurie + acidoză hipercloremică + anomalii de absorbţie a fosfaţilor*
- Sd. Baber-Dent : *glucozurie + rahitism + poliurie + fosfaturie + aminoacidurie (tirozină) + kaliurie*
- Sd. Löwe (oculo-cerebro-renal) : *glucozurie + nanism + rahitism + arieraţie mentală + afectare oculară şi renală + animoacidurie + fosfaturie + acidoză hipercloremică.*

Tabel 10

Diagnosticul diferenţial al POLIURIILOR

HIPERTONE	• glucozurică (diabet zaharat) • ureică (insuficienţă renală) • sodată (insuficienţă renală cr. cu „pierdere de sare”, insuficienţă suprarenaliană)
HIPOTONE	
a) sensibile la pitresină :	• **DIABETUL INSIPID**
b) rezistente la pitresină :	• Nefropatii primitive (tubulopatii congenitale) • Nefropatii secundare (Sd. Conn, hipercalciurie, Sd. paraneoplazice, mielom) • Nefropatii obstructive

Diagnosticul diferenţial al poliuriilor (vezi tabelul 10) comportă un interes particular prin existenţa celei de a treia forme majore, de diabet – DIABETUL INSIPID – în care poliuria este mai abundentă (5–15 l) decât în DZ, hipotonă (densitatea şi osmolalitatea urinii extrem de scăzute, apropiate de ale apei), necesitând din partea bolnavului, în condiţii limită, gesturi disperate pentru a-şi procura apa (s-au descris situaţii când setea imperioasă a determinat consumul propriei urini).

Tratamentul de substituţie cu vasopresină (Lypressin, 2–4 u. intranazal sau pulbere de retrohipofiză, priză nazală de 3–4 ori/zi câte 0,05 g) amendează poliuria, respectiv senzaţia imperioasă de sete.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile diabetului zaharat

Noţiuni generale :
- „Era insulinică"
- Diabetul zaharat : boală metabolică *versus* boală vasculară
- Morbiditate şi mortalitate în DZ.

La *II ianuarie 1922*, băieţelul Leonard Thompson din Toronto, condamnat la moarte sigură de evoluţia nemiloasă a DZ către comă cetoacidozică ireversibilă, a fost prima fiinţă umană care a primit o injecţie de extras pancreatic conţinând insulină şi primul pacient salvat de la o complicaţie acută, sigur fatală la acea vreme.

Acest moment a constituit debutul „erei insulinice", dar şi schimbarea evoluţiei unei afecţiuni, consumptive precum cancerul (având şi acelaşi prognostic), dintr-o boală metabolic incurabilă, într-o boală „vasculară", cu evoluţie îndelungată, grevată de numeroase complicaţii degenerative.

Abia la peste 30 de ani de la decoperirea insulinei a fost recunoscută această modificare radicală a complicaţiilor DZ şi a fost temperat entuziasmul iniţial, generat de „abundenţa" insulinei, prin fraza celebră a lui E.J. Joslin (1956), care afirma că „...diabeticul trăieşte şi moare în zona arteriosclerozei".

Până la descoperirea insulinei (1921), mortalitatea în DZ se datora în 65% din cazuri comei cetoacidozice, atingând procente de 1% după 1950. În schimb, mortalitatea cauzată de complicaţiile cardiovasculare a atins 80% în 1966.

Această „dinamică" inversă a mortalităţii în DZ (prin comă extrem de rar, faţă de frecventele complicaţii vasculare), generată de era insulinică, este (poate fi) modificată prin numeroşi factori influenţabili sau nu, rezultând consecinţe importante pentru asistenţa pacientului diabetic :

- numărul deceselor prin comă diabetică cetoacidozică constituie un indicator al calităţii asistenţei medicale acordate colectivităţii într-un anumit teritoriu. Însăşi frecvenţa cetoacidozei atrage atenţia asupra standardului de viaţă şi îndemânării profesionale a medicilor abilitaţi pentru îngrijirea diabeticilor ;

Scanned with OKEN Scanner

- un pacient cu DZ bine echilibrat poate rămâne multă vreme asimptomatic. În S.U.A. (National Comission on Diabetes) a apreciat că 2/3 din cetoacidoze sunt previzibile şi ar putea fi prevenite;
- după 20 sau mai mulţi ani de evoluţie, 87,5% din diabetici prezintă cel puţin unul (una) din tipurile sau localizările leziunilor vasculare obişnuite în DZ (vezi şi tabelul 11)

Tabel 11

Prevalenţa complicaţiilor cronice ale DZ la 75 pacienţi (Clinica Joslin)*

RETINOPATIE	75%
NEUROPATIE	48%
NEFROPATIE	41%
ATS OBLITERANTĂ	40%
CARDIOPATIE ISCHEMICĂ	20%

* debutul DZ sub vârsta de 15 ani, durata de urmărire – 40 ani

- instalarea şi evoluţia complicaţiilor cronice severe, obişnuite după 10 ani, poate fi prevenită/amânată/stagnată printr-un tratament şi control permanent, bine echilibrat, fără decompensări, după cum evoluţia este mai rapidă şi mai severă în relaţie directă cu durata DZ şi calitatea slabă a tratamentului; substratul morfologic al complicaţiilor cronice este datorat afectării vasculare (arteriolare, capilare, venulare, vasa vasorum, vasa nervorum), dar şi prin transformarea excesului de glucoză în sorbitol, fructoză (implicate în neuropatie), glucozamine, creşterea vâscozităţii, afectarea hematiilor şi plachetelor în coagulare, perturbarea metabolismului lipidic, toate acestea având un impact ireversibil (până în prezent) asupra structurilor esenţiale ale peretelui vascular (de la endoteliu până la limitanta elastică internă), rezultând MICRO- şi MACROANGIOPATIA.

Rolul favorizant al insulinei (hiper- sau hipoinsulinismul) asupra creşterii incidenţei macroangiopatiei a fost demonstrat în relaţie directă cu doza utilizată, de două ori mai frecventă la diabeticii insulinizaţi decât la cei neinsulinizaţi, în cazul arteriopatiei membrelor inferioare (vezi fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţii cronice

Complicaţiile cronice reprezintă cel mai greu tribut plătit de către bolnavul cu DZ pentru a supravieţui, afectând grav, de cele mai multe ori, viaţa şi calitatea vieţii pacientului ; de aceea, în mod premeditat, au fost plasate şi prezentate înaintea complicaţiilor acute.

Macroangiopatia diabetică

Realizează **afectarea vasculară a teritoriilor vitale (cord, creier)** şi **arteriopatia diabetică a membrelor inferioare**.

Dacă mortalitatea generală recunoaşte afecţiunile cardio-vasculare drept cauză la 50% din decese, diabetul zaharat induce 75–80% din decese prin complicaţii cardio-vasculare.

Cordul în DZ

Este afectat prin trei tipuri principale de leziuni morfopatologice :

1) **macroangiopatia coronariană** (ateroscleroza), în care DZ este factor de risc pentru accidente ischemice coronariene (angină pectorală, infarct miocardic) ;

2) **microangiopatia arteriolo-capilară**, în care se realizează *cardiomiopatia diabetică*, cu insuficienţă cardiacă (coronare normale sau aproape normale, angiografic) ;

3) **miocardoza** (de transport sau atrocitoza), realizată prin disinsulinism cronic, precum şi în stările acidotice, hiperosmolare, diselectrolitice, ce produc modificări ECG, aritmii.

Unele particularităţi ale angiopatiei diabetice cardiace comportă relevarea următoarelor aspecte :

– creşterea mortalităţii prin cord (ateroscleroză coronariană), la bolnavii diabetici, nu se datorează unui efect crescut, izolat pentru acest factor de risc (*Framingham Studies*), ci efectului cumulativ (cooperant) cu ceilalţi factori de risc, la acelaşi individ ;

– studiile actuale explică sporirea morbidităţii/mortalităţii prin ateroscleroză coronariană la diabeticii tip II, prin frecvenţa crescută a asocierii DZ cu HTA, anomaliile lipoproteinelor şi cu hiperinsulinismul, ducând la o creştere a vulnerabilităţii pentru ateroscleroză la această categorie de pacienţi, grupa de vârstă 50–70 ani.

Scanned with OKEN Scanner

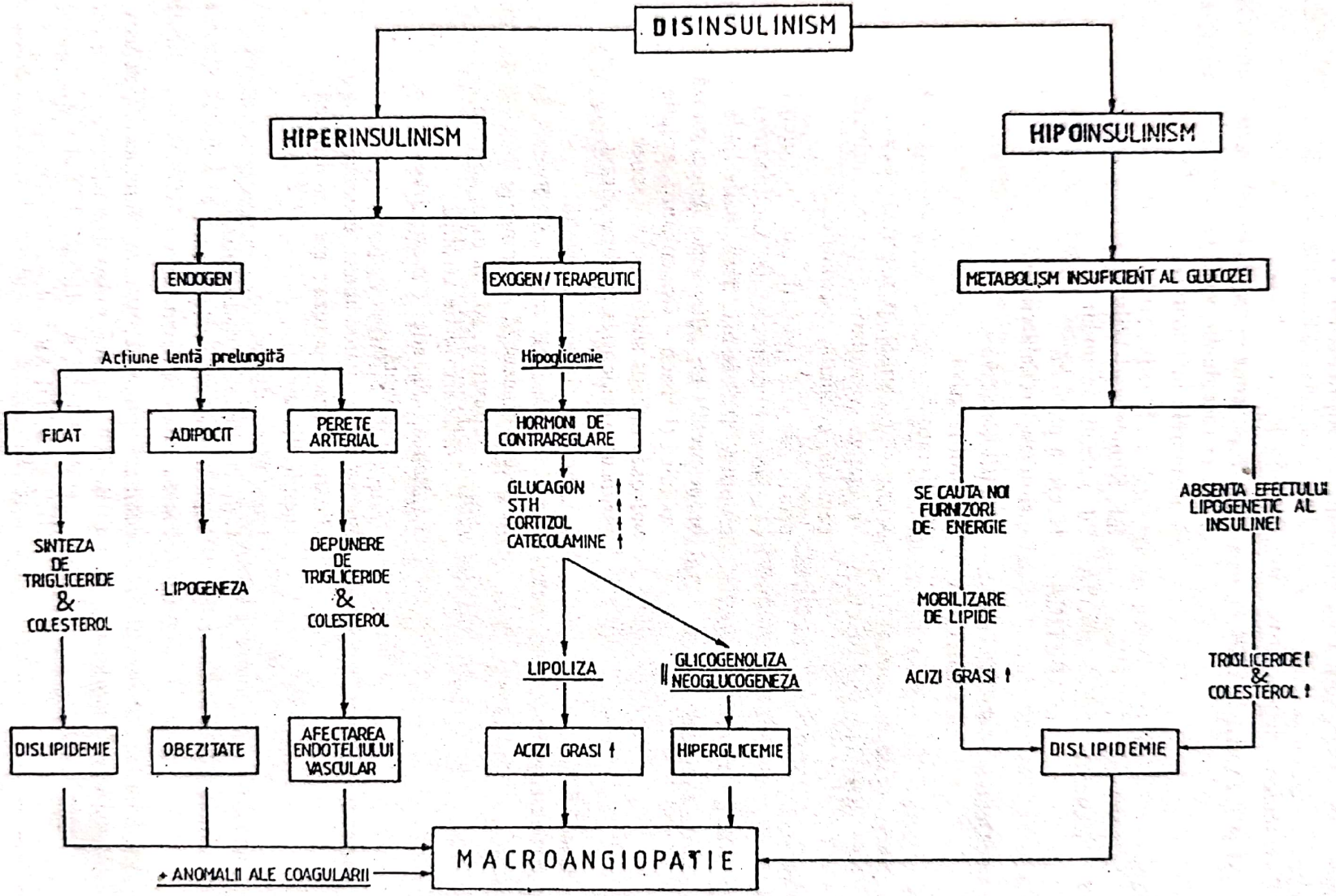


Fig. 4. – Rolul nefast al disinsulinismului, atât hipoinsulinismul (din DZ tip I), cât şi hiperinsulinismul terapeutic sau spontan (DZ tip II), asupra macroangiopatiei (după I. Mincu, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 12

Clasificarea generală a complicaţiilor DZ

CRONICE (vasculare, degenerative), interesează :			
Arterele :	MACROANGIOPATIE		1. cord (ischemia miocardică, insuficienţă cardiacă) 2. creier (accidentul vascular cerebral) 3. membrele inferioare (gangrenă)
Arteriole Capilare Venule	MICROANGIOPATIE		Sd. Kimmelstiel-Wilson
	Rinichii :	NEFROPATIA DIABETICĂ	Sd. nefrotic secundar Necroză papilară Insuficienţă renală cronică
	Ochii :	RETINOPATIA DIABETICĂ	Non proliferativă Pre proliferativă Proliferativă
	Nervii (vasa nervorum) : NEUROPATIA DIABETICĂ		Somatică (centrală, periferică) Vegetativă (vasculară, digestivă, urinară, genitală, cutanată, osteoarticulară)
	Pielea* :		prurit, rubeoză (pomeţi, frunte), bufeuri vasomotorii, xantocromie, xantomatoză eruptivă, xantelasmă, dermopatie (pete brune pretibiale, „shin spots") necrobioză lipoidică (Urbach – Oppenheim), erupţie buloasă, infecţii stafilococice (acnee, furuncul) şi micotice, mal perforant
	Oase* & Articulaţii :		1. „Piciorul diabetic" : osteită, osteoartrită, modificări Rx ; 2. „Mâna diabetică" : contractură Dupuytren, sd. de tunel carpian, osteoartropatie atrofică ; 3. „Rahisul diabetic" : osteoză vertebrală rarefiantă.
	Aparatul digestiv* :		Buco-dentare : parodontoza, edentaţia, ragade Gastrice : gastropareza ; gastrita atrofică ± anemie Biermer Intestinale : diaree Colon : dilataţie (constipaţie) Vezicula biliară : colelitiaza Ficat : steatoza hepatică
ACUTE	– Infecţiile (bacteriene & micotice) :		cutanate, gingivale, urinare, pulmonare (inclusiv TUBERCULOZA), vulvo-vaginale
	– Comele (4) :		CETOACIDOZICĂ, HIPOGLICEMICĂ, HIPEROSMOLARĂ, LACTACIDOZICĂ

* realizate şi prin leziuni de microangiopatie sau exclusiv prin tulburări metabolice ori neuropatice (vezi şi casetele corespunzătoare).

Scanned with OKEN Scanner

– egalizarea procentajului dintre sexe în ceea ce priveşte frecvenţa evenimentelor coronariene, femeile diabetice fiind – chiar înaintea menopauzei – cel puţin tot atât de expuse ca şi bărbaţii.

– relaţia ***diabet zaharat – infarct miocardic*** poate evolua în una din următoarele secvenţe :

- instalarea infarctului de miocard se poate produce fără durere (*silenţios*), fenomen explicat de neuropatia autonomă care ridică pragul percepţiei durerii ;
- diabetul zaharat necunoscut poate fi relevat de instalarea unui infaret miocardic. Orice hiperglicemie reversibilă impune efectuarea şi a TTGO.
- prognosticul unui infarct miocardic la bolnavul diabetic este mai sever ; infarctul miocardic poate declanşa cetoacidoză, realizând o asociere extrem de gravă prin : apariţia şocului cardiogen, dezvoltarea mai rapidă a insuficienţei cardiace, insuficienţei renale funcţionale, necesitatea adaptării permanente a insulinoterapiei (scăpate de sub control), iar hipoglicemia iatrogenă induce agravarea ischemiei, declanşarea anginei post infarct. ECG repetate se impun ca o necesitate.

Circulaţia cerebrală în DZ

Deşi mai rară, în comparaţie cu afectarea coronariană sau periferică, **macroangiopatia cerebro-vasculară** este mai frecventă, comparativ cu populaţia diabetică. Manifestările clinice sunt :

- *Ramolismentul ischemic/trombotic ;*
- *Hemoragia cerebrală (mai rară) ;*
- *Paralizii ;*
- *Sincope.*

Primele două manifestări clinice evoluează sever, ca accident vascular cerebral fatal la 17,1% din femeile diabetice şi la 15,4% dintre bărbaţii diabetici (se observă uşoara predominanţă feminină).

Pe fondul unei ateroscleroze cerebrale difuze, unele manifestări prodromale (ameţeli, cefalee, mai ales hemicranie, parestezii controlaterale) atrag atenţia asupra intenţiei de instalare a accidentului vascular cerebral.

Se descriu două forme de **paralizii** :

a) **tranzitorii**, cu debut brusc, fără ictus sau pierderea cunoştinţei. Rămân flasce şi dispar în câteva zile, fără sechele (*la unul din cazurile supra-*

Scanned with OKEN Scanner

vegheate personal, repetate paralizii tranzitorii au apărut după 10 ani de control eficient al DZ, permanent echilibrat sub insulinoterapie constantă, în afara oricărei hipoglicemii sau cetoacidoze).

b) **permanente**, însoţite sau nu de ictus, mai ales la vârstnici trataţi cu insulină (accidentul cerebrovascular poate fi declanşat de un şoc insulinic – care trebuie evitat la vârstnici – ca şi variaţiile nictemerale prea mari ale glicemiei, chiar cu preţul unui control relativ al DZ, la persoana în cauză).

Relaţia dintre **manifestările cerebrale – hipoglicemie severă**, trebuie avută permanent în vedere, dar diagnosticul sindromului de hipoglicemie trebuie sprijinit prin recoltarea (în acmeea fenomenului) şi constatarea glicemiei la valori sub 50 mg%.

De asemenea, clinicienii cu experienţă atrag atenţia asupra relaţiei dintre stările hipoglicemice de durată (şi repetate) care, deşi nu duc la accidente cerebrale majore, produc anomalii cerebrale difuze, cu afectare intelectuală afectivă şi voliţională handicapantă.

Arteriopatia membrelor inferioare. Gangrena

Este localizarea cea mai frecventă în cadrul macroangiopatiei diabetice, evoluând în 4 stadii (Leriche), ca şi arteriopatia aterosclerotică, de care se deosebeşte prin *frecvenţa egală la cele două sexe* şi prin *localizarea mai distală* (cu predilecţie la arterele gambei).

Simptomatologia se confundă cu cea a unei arterite ateromatoase (numai că debutul şi evoluţia sunt specifice la un diabetic tânăr insulinodependent), manifestând (graduat) claudicaţie intermitentă, dureri nocturne în decubit. Alteori, deficitul de irigaţie este resimţit sub forma unei oboseli locale, cu dificultate la mers.

Aspectul exterior este completat de **tulburările trofice** ale tegumentelor şi fanerelor (atrofii cutanate, căderea părului de pe gambe, îngroşarea unghiilor şi oprirea creşterii lor).

Deşi bolnavul are senzaţia de „picior rece", piciorul este adesea cald, cu pulsaţii arteriale prezente. În aceste situaţii, nici oscilometria nu este modificată.

Starea reţelei vasculare poate fi apreciată obiectiv prin metoda Doppler (permite şi o apreciere a perfuziei periferice, în afară de sediul şi întinderea stenozelor), arteriografiei şi, mai ales, *angiografia numerică*. Alte metode: pletismografia, reografia, fluoroscopia arterială, pot completa explorarea vasculară arterială.

La orice diabetic care prezintă sindromul de ischemie cronică periferică este obligatoriu efectuarea unei radiografii simple a membrelor inferioare

Scanned with OKEN Scanner

(leziuni de mediocalcinoză, osteoartropatie), investigarea neuropatiei, inventarul infecţiilor cutanate la membre, în vederea precizării noţiunii de „picior diabetic" (asociere de leziuni *cutanate*: piele uscată, hiperkeratozică, fisuri; *subcutanate*: bule; *vasculare*: mediocalcinoză şi calcificarea limitantei elastice interne a arterelor; *nervoase*: mal perforant plantar şi *osoase*: osteoartropatie, manifestată prin osteoporoză, osteită, osteoartrite, osteoliză distală a metatarsienelor şi falangelor proximale).

Gangrena diabetică reprezintă stadiul final al macroangiopatiei diabetice, reprezentând una din complicaţiile cele mai grave, deoarece poate obliga la amputaţie, sau poate declanşa apariţia unei septicemii fatale.

Gangrena apare ca o pată violacee, care în zilele următoare virează spre negru, se complică cu o flictenă, care se poate evacua lăsând o crustă neagră. Durerile se exacerbează şi prezintă paroxisme nocturne.

Printr-o îngrijire exemplară, gangrena se poate delimita, mumifica, în mijlocul unei regiuni cu tegumente subţiri şi marmorate (insensibile), chiar se poate elimina spontan, după un timp îndelungat.

Alteori, gangrena se extinde, în suprafaţă sau în profunzime, determinând amputaţii înalte, mai ales când se „umezeşte" (se adaugă infecţia).

Tabel 13

Gangrena diabetică (GD) predominant ischemică sau predominant neuropată: elemente de diferenţiere*

Semne şi simptome	GD ischemică	GD neuropată
Durerea	Prezentă	Absentă sau redusă
Claudicaţia intermitentă	Poate fi prezentă	Absentă (de obicei)
Temperatură locală	Picior rece	Picior cald
Puls periferic	Absent	Prezent
Sensibilitatea	Normală sau uşor diminuată	Absentă sau foarte diminuată
Rx picior	Modificări osoase absente + mediocalcinoză Mönckeberg	Osteoliza falangelor + mediocalcinoză Mönckeberg
Oscilometrie	Oscilaţii absente	Oscilaţii normale
Irigaţie periferică (reografie, Doppler)	Mult modificată	Puţin modificată sau normală
Arteriografie	Obstacol unic sau etajat	Absenţa leziunilor obstructive

* după Gh. Băcanu, 1978

După predominanţa elementului angiopat, neuropat sau infecţios, gangrena diabetică (GD) evoluează sub 3 forme clinice:

Scanned with OKEN Scanner

a) **gangrena predominant ischemică**
b) **gangrena predominant neuropată**
c) **gangrena predominant infecţioasă**

Întrucât elementele care definesc infecţia supraadăugată gangrenei, predominant ischemice sau neuropate, sunt mult prea evidente şi impun acelaşi tratament antiinfecţios, din considerente practice, se impune diferenţierea între primele două forme de gangrenă (**GD ischemică** *versus* **GD neuropată**, conform tabelului 13), care dictează prognosticul şi tratamentul (în GD neuropată se poate obţine vindecarea numai cu tratament conservator sau amputaţie minimă).

O altă trăsătură specifică gangrenei diabetice este speranţa – indiferent de forma clinică – unui tratament conservator corect şi suficient de prelungit (3–6 săptămâni) în a coborâ sediul amputaţiei, care riscă să fie exagerat de înaltă, în condiţiile persistenţei infecţiei şi atunci când nu se exploatează suficient tratamentul medical complex (inclusiv antiinfecţios).

Caseta 1

Complicaţii interesând aparatul URO-GENITAL în DZ

NEFROPATIA DIABETICĂ	• Sindromul Kimmelstiel-Wilson (glomeruloscleroza hialină nodulară intercapilară) • Sindromul nefrotic secundar • Nefropatia mixtă Wilson-Marble-Root • Pielonefritele • Necroza papilară • Insuficienţa renală cronică, cu HTA secundară
VEZICA URINARĂ	• Cistite • Vezica neurologică
ANOMALII GENITALE	
Bărbaţi :	• TDS* (impotenţă) • Balanită candidozică • Prurit genital
Femei :	• TDS (frigiditate) • Vulvovaginite • Prurit vaginal • Sterilitate • Metroanexite

* TDS = tulburări de dinamică sexuală

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatia diabetică

Reprezintă entitatea cea mai importantă în plan clinic, prognostic şi evolutiv (consultaţi şi caseta 1 cuprinzând complicaţiile aparatului uro-genital în DZ).

Nefropatia diabetică este termenul generic pentru una sau mai multe manifestări clinice (de mai jos) asociate sau relevate izolat:

1. **Sindromul Kimmelstiel-Wilson (K-W)**, corespondent leziunii histopatologice (cu acelaşi nume) de *glomeruloscleroză nodulară hialină intercapilară*;
2. **Infecţiile urinare şi pielonefrita cronică (PNC)**;
3. **Nefropatia mixtă complexă tip Wilson-Marble-Root** (*o asociere de glomeruloscleroză K-W + nefropatie interstiţială infecţioasă cronică) (K-W + PNC)*;
4. **Necroza papilară**;
5. **Hipertensiunea arterială secundară** şi **insuficienţa renală cronică**, modalităţi evolutive ce complică primele patru manifestări, izolat sau asociate.

1. Leziunea cea mai caracteristică DZ este *glomeruscleroza K-W (1)*, care reprezintă determinarea renală a microangiopatiei diabetice.

Caseta 2

Caracterele esenţiale ale nefropatiei diabetice glomerulare

1. Proteinurie ± edeme
2. HTA
3. Insuficienţă renală

Sindromul Kimmelstiel-Wilson

4. Creşterea pragului eliminării glucozei (glucozurie absentă la valori ale glicemiei > 200 mg%)
5. Necesitatea reducerii dozelor terapeutice de insulină (hipoglicemiile mai frecvente!) datorită clearance-ului insulinei diminuat şi imposibilităţii controlului DZ după valorile glucozuriei (falsă ameliorare!).

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul clinic K-W are o evoluţie progresivă către insuficienţă renală ireversibilă şi apare la 1/3–1/2 din pacienţii cu DZ tip I, juvenil, în general, după 15–20 ani de evoluţie (chiar la 10 ani de la momentul diagnosticului, când echilibrarea cu insulină *à la longue* este defectuoasă), evoluţie apreciată concomitentă („mână în mână") cu microangiopatia oculară (retinopatia diabetică proliferativă), realizând aşa-numitul *sindrom oculo-renal*.

Sindromul K-W complet este format din triada :

- proteinurie ± edeme ;
- hipertensiune arterială secundară ;
- insuficienţă renală cronică.

însă numai proteinuria (la început discretă, dar constantă) este suficientă pentru a „semna" diagnosticul de nefropatie diabetică, faza de triadă a sindromului, fiind compatibilă cu o supravieţuire de numai 3–5 ani, de la apariţia retenţiei azotate.

Proteinuria, elementul cel mai timpuriu, dar şi esenţial pentru afirmarea sindromuilui K-W, variază în jurul valorii de 1 g/24 ore. Când atinge valori de peste 3,5 g/24 ore se însoţeşte de edeme, realizând un *sindrom nefrotic secundar*. Aceste edeme, apărute la un diabetic sub vârsta de 30 ani, tratat de peste 10 ani, pledează, în mod expres, pentru sindrom K-W, ca relaţia cea mai plauzibilă în contextul DZ tip I. Proteinuria pote fi însoţită de hematurie şi cilindrurie minime (de obicei absente), sau de corpi birefringenţi (când depăşeşte 3,5 g/24 ore).

Asocierea *leucocituriei* la proteinurie trebuie cercetată în direcţia unei infecţii urinare izolate (urocultură !) sau asociate glomerulosclerozei diabetice (*nefropatie mixtă Wilson-Marble-Root*).

Leucocituria sterilă (urocultura la 48 ore negativă !) va impune însămânţarea urinii pentru bacilul Koch.

Hipertensiunea arterială sistolo-diastolică este moderată (predominant sistolică) cu valori medii de 170–200/90–100 mmHg. Controlul eficient al HTA secundare (în special la debut, până la apariţia retenţiei azotate) cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, poate încetini progresia insuficienţei renale.

Insuficienţa renală reprezintă instalarea unei scleroze glomerulare severe şi una din cauzele cele mai dramatice de limitare a supravieţuirii unui diabetic tânăr, până la vârsta de 40 ani. Din cauza scăderii filtratului glomerular, rezultă *consecinţe importante* pentru practica curentă (vezi caseta 2) privind evaluarea prognostică şi tratamentul corespunzător al DZ ajuns în acest stadiu :

Scanned with OKEN Scanner

1. existenţa de hiperglicemii peste 200 mg%, fără glucozurie, deci imposibilitatea conducerii tratamentului după glucozurie („falsă şi periculoasă ameliorare" pentru medicul neavizat);

2. scăderea clearance-ului insulinei (endo- şi exogene), cu recircularea aceloraşi cantităţi de insulină, ceea ce determină frecvenţa mai mare a hipoglicemiilor şi necesitatea reducerii dozelor;

3. scurtarea duratei de viaţă la maximum 3 ani (numai 1 an după instalarea unei creatinemii > 5 mg%, constante), neinfluenţate de hemodializă (abandonată în Anglia la bolnavii diabetici din cauza valorii mari a raportului cost/eficienţă, comparativ cu nefropatia diabetică tratată conservator, fără dializă, ambele grupuri de pacienţi având aceeaşi speranţă de viaţă).

Infecţiile urinare

Au o frecvenţă de 4–5 ori mai mare decât la pacienţii nediabetici, evoluând sub următoarele forme clinice:

a) **pielonefrită (PN) acută fără „reper anatomic"** (calculi, stricturi, adenom, infecţii ginecologice de vecinătate), deci în afara nefropatiei obstructive, cu evoluţie clinică severă prin starea generală profund alterată, piurie microbiană, emfizem renal sau pneumaturie, complicaţii grave: necroză papilară, pionefroză, flegmon perirenal. Tratate corect, dar recidivante, PN acute duc la nefropatie interstiţială aseptică sau PN cronică;

b) **cistite acute recidivante**, cu febră redusă sau absentă (predomină arsurile urinare, polakiuria, disuria), în special în condiţii de neuropatie autonomă (vezică neurologică), sau manevre endoscopice uretero-vezicale;

c) **infecţiile cronice (PN cronică)**, cu evoluţie silenţioasă, dar frecventă şi cu prognostic peiorativ pe termen lung, prin instalarea nefropatiei interstiţiale cu HTA secundară, insuficinţă renală cronică şi acidoză tubulară renală tip IV (hipoaldosteronism hiporeninemic, hipercloremie cu hiperkaliemie);

d) **bacteriuria asimptomatică.**

Necroza papilară

Anatomic, se caracterizează prin necroza şi detaşarea de parenchimul renal a unei papile sau grup de papile, care se recunosc ca ţesut renal la examenul urinii (microscopic, uneori) ± hematurie, leucociturie, piurie microbiană.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este zgomotos, uneori dramatic, chiar fatal (prin starea toxico-septică, refractară la antibiotice, insuficienţă renală acută gravă, necesitând hemodializă), diagnosticul confundându-se cu cel al pielonefritei acute (pielonefrită necrozantă), cu care evoluează concomitent sau succesiv.

Diagnosticul este imagistic, fiind obţinut prin urografie (cel puţin 8 aspecte urografice caracteristice, din care, mai elocvente sunt trei: 1. în „gheară de crab"; 2. în „inel" şi 3. imagine cavitară, în „tampon de tren").

Aceste imagini permit afirmarea retrospectivă a producerii necrozei papilare prin efectuarea urografiei în perioada de „răcire" a infecţiei şi recuperare a funcţiei renale.

Rareori, diagnosticul necrozei papilare este mai sofisticat şi necesită a fi evocat în decursul unei come cetoacidozice în care se dezvoltă rapid o insuficienţă renală acută refractară la terapia de rehidratare.

Caseta 3

Ochiul în diabetul zaharat

1. Retinopatia diabetică
2. Cataracta (specifică DZ juvenil)
3. Glaucom cronic primar (cu unghi deschis)
4. Glaucom hemoragic secundar (neovascular)
5. Conjunctivite
6. Keratopatia diabetică
7. Modificări ale irisului
   - pigmentare
   - rubeosis iridis
8. Blefarite
9. Neuropatia optică diabetică
10. Paralizia musculaturii extrinseci a globilor oculari
11. CECITATE

Retinopatia diabetică

Este complicaţia cea mai specifică şi prototip al microangiopatiei diabetice.

Mecanisme complexe (ischemie, hipervâscozitate) şi anomalii capilare (hiperpermeabilitate, îngroşarea membranelor bazale), combinate cu anomalii ale constituenţilor plasmatici (hematii, plachete), fac să se ajungă la microanevrisme, hemoragii,exudate (noduli „vătoşi" sau exudate „tari", ce-

Scanned with OKEN Scanner

roase), care determină leziuni reparatorii aberante de retinopatie proliferativă. Toate aceste leziuni pot să afecteze, sau nu, vederea (precoce sau mai târziu), în funcţie de sediu (macular sau extramacular) şi severitatea modificărilor de retinopatie diabetică.

Pentru a evalua complexitatea şi gravitatea leziunilor oculare (exceptând retinopatia, care este una din complicaţiile oculare – cea mai frecventă, dar nu singura gravă), consultaţi şi caseta 3.

Pentru o sistematizare a multiplelor leziuni elementare (formula VAHEX: dilataţii **V**enoase, **A**nevrisme, **H**emoragii, **E**dem, **E**xudate), care apar progresiv, succesiv sau concomitent, se face apel la clasificarea DRS (Diabetic Retinopathy Study) şi ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), prezentată în tabelul 14.

În ultimile trei decenii, retinopatia diabetică a devenit cea mai frecventă cauză de orbire, în ţările occidentale dezvoltate, la persoanele în vârstă de 20–65 ani.

Aproximativ 25% din pacienţii cu DZ tip I dezvoltă o retinopatie proliferativă după 10–15 ani de evoluţie a afecţiunii, pentru ca după 25 ani de boală, cel puţin 85% (dacă nu în totalitate) să prezinte diverse grade de retinopatie.

Atât leziunile retinopatiei proliferative, cât şi edemul macular (vezi mai jos!), cauzatoare de orbire, sunt prevenite sau corectate eficient prin aplicarea precoce a metodei de fotocoagulare.

Deşi leziunile cvasispecifice sunt **microanevrismul** şi **hiperpermeabilitatea capilară**, instalate destul de precoce şi descoperite în orice fază de evoluţie a retinopatiei diabetice, cu timpul, se dezvoltă un complex de leziuni degenerative, care pot reduce acuitatea vizuală până la cecitate.

Întrucât regiunea macular este regiunea cea mai vulnerabilă pentru cecitate precoce în cursul unui DZ recent instalat, interesarea acestei zone a dus la definirea noţiunii de MACULOPATIE DIABETICĂ, în care două elemente fundamentale sunt luate în consideraţie: **ocluzia capilară** şi **hiperpermeabilitatea capilarelor** rămase intacte.

În funcţie de amploarea edemului macular rezultat prin hiperpermeabilitate şi de extinderea ocluziilor capilare, s-au descris trei tipuri de maculopatie diabetică:

1. **maculopatia edematoasă** (edem macular cronic ce duce la pierderea cvasicompletă a vederii);
2. **maculopatia exudativă** (anomalii microvasculare şi exudate ceroase „tari" ce evoluează spre cecitate precoce);

Scanned with OKEN Scanner

3. maculopatia ischemică (absenţa perfuziei vasculare, angiografie cu fluoresceină patologică, cu zone de nonperfuzie maculară).

Tabel 14

Leziunile retinopatiei diabetice

RETINOPATIA DIABETICĂ

I. NONPROLIFERATIVĂ

a) Simplă (background)
- Creşterea permeabilităţii capilare
- Microanevrisme
- Hemoragii intraretiniene
- Exudate ceroase („tari")

b) Preproliferativă
- Vene dilatate
- Noduli vătoşi „moi" (în fulgi de bumbac)
- Şunturi arterio-venoase
- Hemoragii retiniene întinse

II. PROLIFERATIVĂ
- Neovascularizaţie (prepapilară, preretiniană, iriană)
- Cicatrici retiniene (retinitis proliferans)
- Hemoragii în vitros
- Proliferare fibroasă
- Decolarea retinei prin tracţiune

Din cele prezentate mai sus, rezultă necesitatea conlucrării terapeutului (medicul curant), cu specialistul oftalmolog, conlucrare care se impune în orice fază a retinopatiei diabetice, fiind recunoscută intervenţia utilă în :

– faza preproliferativă, când trebuie recunoscută leziunea ocluzivă/ischemică a sectorului arteriolar (supraadăugată ocluziei capilare din maculopatie), întrucât 50% din pacienţii cu asemenea leziuni vor dezvolta neovascularizaţie într-un an, iar unii dintre ei, în câteva luni ;

– faza proliferativă, când leziunea iniţială – apariţia de noi vase – nu determină încă simptome vizuale prin ele însuşi (deşi anomaliile microvascularizaţiei retiniene pot cauza edem macular şi pierderea vederii înainte de apariţia complicaţiilor propriu-zise prin dezvoltarea neovascularizaţiei : hemoragia în vitros, apariţia de membrane fibrovasculare, cu tracţiunea şi decolarea retinei, glaucom neovascular).

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia diabetică

Neuropatia este (încă) o complicaţie redutabilă, care contribuie la evoluţia nefericită şi dezamăgitoare a diabetului zaharat.

Spectrul neuropatiei diabetice este ilustrat în caseta nr 4.

Manifestările neuropatiei diabetice survin la peste 55% dintre diabetici, la care intervin cel puţin doi factori etiopatogenici:

- microangiopatia „vasa nervorum" şi
- factorul metabolic: excesul de sorbitol şi fructoză.

După cum se observă în casetă, polinevrita diabetică periferică este foarte frecventă, având următoarele particularităţi:

1. localizarea predilectică distală la membrele inferioare;
2. predominanţa tulburărilor senzoriale asupra celor motorii;
3. sediul simetric al leziunilor;
4. posibilitatea remisiunii temporare a simptomelor.

Momentul apariţiei, prevalenţa şi graviditatea neuropatiei diabetice sunt în relaţie cu controlul glicemic (mai frecventă la pacienţii cu constatarea frecventă şi repetată a glicemiei ≥ 11 mmol/l şi mai puţin frecventă la cei cu glicemii < 8,3 mmol/l) şi durata de evoluţie a DZ (în mod obişnuit încetinirea vitezei de conducere nervoasă apare după 1–3 ani de evoluţie), momentul apariţiei fiind considerat relativ precoce în comparaţie cu alte complicaţii cronice.

În cele ce urmează se detaliază cele două probleme majore din cadrul neuropatiei diabetice: **polinevrita** şi **neuropatia autonomă**.

Polinevrita diabetică

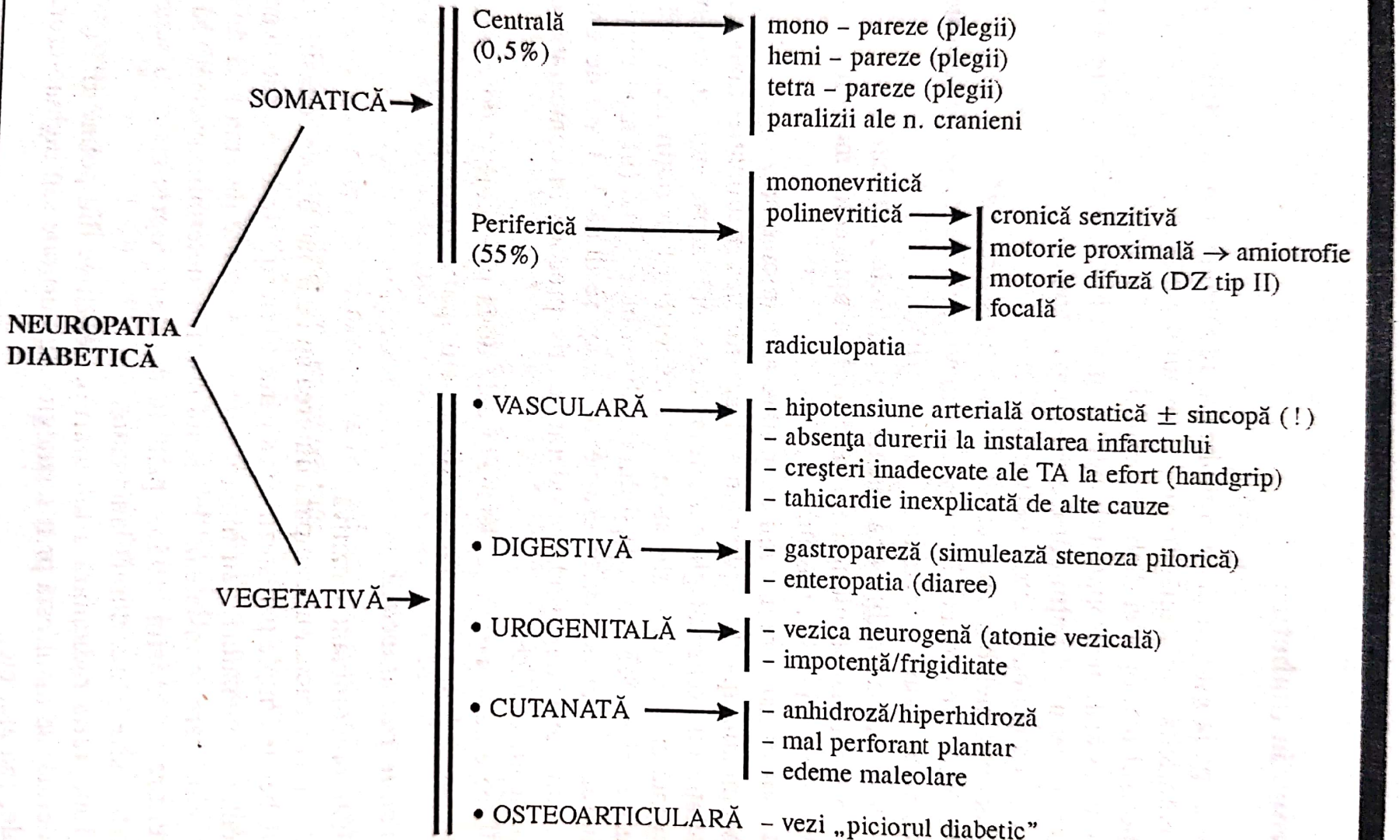
Este predominant senzitivă.

Durerea. Pacientul compară durerea cu cele mai bizare senzaţii, care pot fi etichetate simple parestezii (furnicături, senzaţii de arsură sau degerătură, curentare, înţepături) sau hiperestezie („o senzaţie de arsură la nivelul picioarelor, care se instalează în cursul nopţii şi determină pacienţii să arunce cuvertura" – Martin, 1953), până la durerea propriu-zisă, cu senzaţia de strivire, sfredelire, dureri lancinante.

Topografia radiculară a tulburărilor senzitive din polinevrită (de obicei bilaterală) se manifestă prin sciatalgii, algii crurale sau inghino-crurale, cubitale, radiale, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Caseta 4



Scanned with OKEN Scanner

La *examenul fizic*, primele semne obiective sunt *hiporeflexia rotuliană* şi *pierderea sensibilităţii vibratorii* (proba diapazonului).

Deficitul motor respectă aceeaşi topografie radiculară şi se manifestă, de la anomalii la mers (în special după un efort fizic intens), până la paraplegie diabetică.

Tulburările trofice interesează pielea (mal perforant plantar), muşchii (amiotrofie), formaţiunile osteoarticulare (osteoartropatia Charcot, fracturi patologice), la care participă şi componenta de neuropatie autonomă.

Neuropatia autonomă

Pe lângă spectrul manifestărilor vasculare, digestive, urogenitale, cutanate, osteoarticulare, prezentate în caseta nr. 4, se impune o discuţie particulară, în extenso, privind:

- hipotensiunea arterială ortostatică
- gastropareza
- vezica neurologică
- tulburări de dinamică sexuală, cât şi menţionarea **lipsei semnelor de alarmă (sau slab pronunţate) la instalarea unei hipoglicemii**.

Hipotensiunea arterială ortostatică, deşi rară (3,8% din diabetici) este extrem de supărătoare pentru pacienţi, obligându-i adesea să nu se mai ridice din pat.

Forma clinică comună se manifestă prin vertij, întunecarea vederii, lipotimie la trecerea de la poziţie orizontală la cea verticală, uneori sincopă.

Aceste simptome obligă la:

- determinarea TA în clino- şi ortostatism;
- efectuarea unor teste clinice de evidenţiere a neuropatiei autonome (manevra Valsalva contra unei presiuni de 40 mm Hg, cu raport normal 1,2 şi patologic 1, între cel mai lung interval RR în repaus/cel mai scurt RR din timpul testului, înregistrat pe ECG);
- depistarea unor medicamente hipotensive, cât şi evitarea unor stări patologice ce impun un repaus prelungit la pat, ambele circumstanţe promovând hipotensiunea arterială ortostatică.

Remediile îndoielnice (remisiunea spontană este, din fericire, o posibilitate) ale hipotensiunii arteriale ortostatice sunt: ciorapi elastici, ridicarea capului pacientului (pat adecvat) în cursul somnului, evitarea trecerii bruşte de la clino- la ortostatism, medicaţie de influenţare a tonusului vascular (9 alfa - fluorohidrocortizon, effortil, efedrină, stricnină).

Dacă la manifestarea vasculară, descrisă mai sus, adăugăm seriile din ce în ce mai numeroase de diabetici ce au - ca unică manifestare a neuropatiei

Scanned with OKEN Scanner

autonome – oprirea cardiorespiratorie cu moarte subită – putem aprecia ca extrem de rezervat prognosticul pacienţilor manifestând această complicaţie cronică degenerativă, mai ales în contextul anesteziei sau administrării de droguri cardio-depresive.

Gastropareza

Poate simula o stenoză pilorică, atât clinic, cât şi radiologic, manifestând anorexie, greţuri, vărsături alimentare cu alimente ingerate cu 24–48 ore înainte, stomac mare, alungit, aton, cu lichid de stază, în pofida unui pilor beant.

Acest diagnostic de complicaţie a DZ este rar evocat (deşi extrem de relevant pentru neuropatie autonomă), din două motive:

1. ignoranţa medicului, chiar gastroenterolog, care crede mai mult în ulcer („non ulcer");
2. dezechilibrul alimentar, realizat prin sindromul de pseudostenoză pilorică, afectează grav dieta bolnavului cu DZ, devenit inapetent şi, un cerc vicios de agravare reciprocă a situaţiei clinice (inclusiv dezechilibrarea DZ), face ca prezenţa şi manifestările DZ să domine gândirea medicului, în exclusivitate.

Tulburările de dinamică sexuală

Pot reprezenat unica manifestare a DZ pentru care pacientul consultă iniţial un medic, bărbaţii pentru *impotenţă*, iar femeile pentru *frigiditate*.

Aceste manifestări se pot instala precoce în contextul neuropatiei autonome şi determină serioase probleme de sexualitate pentru bărbaţi (femeile păstrează posibilitatea unei sexualităţi procreative), întrucât determină erecţia incompletă, ejaculări retrograde, generând un complex psihic extrem de incomod.

Vezica urinară neurogenă

Neuropatia autonomă interesând filetele parasimpatice aferente vezicii urinare (comune cu ale organelor genitale), determină atonie vezicală, cu disurie, micţiuni imperioase, arsuri uretrale, polakiurie, incontinenţă şi, foarte rar, retenţie acută de urină (± impotenţă). Parte din aceste simptome se datorează şi infecţiei urinare asociate, atoniei vezicale prin stază şi/sau manevrelor urologice de necesitate.

Manifestările cutanate şi osteoarticulare din cadrul neuropatiei autonome se vor regăsi în caseta privind complicaţiile cutanate şi tabelul 12.

Scanned with OKEN Scanner

Infecţiile în DZ

Capitol oarecum disputat de toate aparatele şi sistemele afectate de DZ, infecţiile au fost descrise la secţiunea corespunzătoare complicaţiilor localizate :

A. Cutanate : – stafilococice (în special), candidozice ;

Caseta 5

Manifestări/Complicaţii cutanate şi mucoase în DZ

A. Caracteristice DZ
- Rubeoză diabetică (a pometilor şi frunţii) (a)
- Dermopatia (shin spots) (a)
- Necrobioza lipoidică (a)
- Mal perforant plantar (na)

B. Asociate DZ
- Prurit generalizat/perineal
- Maladia Dupuytren
- Hemocromatoza (Diabetul bronzat)
- Porfiria
- Psoriazis
- Sd. Werner
- Eczeme
- Xanthosis
- Xantomatoza

Infecţii bacteriene
- Piodermite
- Erizipel
- Abcese & Flegmoane

Infecţii micotice (candidoze)
- Intertrigo (axilar, submamelonar, inghinal)
- Balanite
- Vulvovaginale

C. Consecutive neuropatiei autonome (na)
- Hiperhidroză/Anhidroză
- Mal perforant
- Edeme maleolare

D. Secundare terapiei DZ
- Lipodistrofia insulinică : – hipertrofică (rară)
  – atrofică (frecventă la locul injecţiilor)
- Alergia insulinică : locală sau generalizată
- Alergia la hipoglicemiante orale (HO)
- Exantem la HO (fotoalergic)

(a) = consecutive microangiopatiei ;
(na) = consecutive neuropatiei autonome

Scanned with OKEN Scanner

B. Osoase :	– osteite, osteoartrite, osteomielite ;
C. Respiratorii şi ORL :	– tuberculoza pulmonară, pneumonii, bronhopneumonii,
	– candidoză pulmonară, otite externe maligne (Pseudomonas aeruginosa), mucormicoza rinocerebrală ;
D. Cardiovasculare :	– gangrena umedă (infectată) ;
E. Digestive :	– colecistita gangrenoasă emfizematoasă ;
F. Uro-genitale :	– pielonefrite acute, cistite acute, candidoze genitale, vaginite moniliazice, balanite ;
G. Sanguine :	– septicemii ;

Din multitudinea de infecţii posibile, o discuţie particulară comportă tuberculoza pulmonară şi cele 4 infecţii rare, dar severe (chiar fatale) : *otita externă malignă*, cauzată de Pseudomonas aeruginosa (mortalitate 50%), *mucormicoza rinocerebrală* (poate cauza tromboza venelor jugulare interne sau a sinusurilor cerebrale), *colecistita acută emfizematoasă* (se complică cu gangrena veziculei biliare) şi *pielonefrita acută emfizematoasă* (gazele fuzează perirenal şi impun nefrectomia de necesitate, dat fiind ineficienţa tratamentului antiinfecţios).

Tuberculoza pulmonară are următoarele particularităţi la pacientul diabetic :

– este depistată frecvent numai la radiografia toracică, care trebuie practicată sistematic atunci când pacientul prezintă pierdere în greutate, stare (sub)febrilă, transpiraţii, inexplicate de altă complicaţie şi în afara dezechilibrării/decompensării DZ ;

– poate fi relevată printr-un debut brusc (hemoptizie, pneumonie cazeoasă), cu leziuni grave şi extindere rapidă (inclusiv granulie).

– în 85% din cazuri DZ precede instalarea tuberculozei, deşi această infecţie poate preceda DZ şi este agravată/relevată de afecţiunea metabolică ;

– apariţia tuberculozei pulmonare active dezechilibrează DZ şi sporeşte necesitatea de insulină exogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Comele diabetice

Sunt în număr de patru :

1. **Coma diabetică cetoacidozică**
2. **Coma hipoglicemică**
3. **Coma diabetică hiperosmolară**
4. **Coma diabetică lactacidemică**

Primele come (1 şi 2) sunt obişnuite în evoluţia naturală sau sub tratament al afecţiunii dezechilibrate/decompensate, cu o primă menţiune : ambele situaţii pot fi prevenite ; a doua menţiune : survenirea lor frecventă conduce la o apreciere mai puţin onorabilă asupra calităţii asistenţei medicale şi a educaţiei (generale/sanitare) pacienţilor, standardul de viaţă al unei populaţii generale, dintr-un anumit teritoriu, putând fi apreciat şi prin numărul de come diabetice.

Celelalte două tipuri de comă diabetică (3 şi 4) sunt, din fericire, destul de rare şi implică atât **condiţii favorizante particulare**, cât şi un antrenament profesional ridicat (din partea medicilor confruntaţi cu cele două situaţii) pentru precizarea diagnosticului şi un tratament adecvat.

Pentru o orientare rapidă în practică, la momentul examinării unui bolnav diabetic în comă (a se avea în vedere şi posibilitatea comei „extradiabetice" : cerebrale, prin macroangiopatie, uremice, prin nefropatie la un diabetic) se vor utiliza datele sintetizate în tabelele 15 şi 16.

Tabel 15

Criterii biochimice pentru diagnostic diferenţial în comele diabetice

	Coma cetoacidozică	Coma hiperosmolară	Coma lactacidemică
CORPI CETONICI	+	-	-
RA (rezerva alcalină)	↓↓	N	↓↓
GLICEMIA	↑↑	↑↑↑	↑

+ = prezent ; - = absent ; N = normal ; ↑ = crescut ; ↓ = scăzut

Scanned with OKEN Scanner

Coma cetoacidozică

Definiţii: A sau B

A. **Cetoacidoza diabetică** este definită ca o acidoză metabolică având următoarele modificări biochimice:

- pH < 7,2
- glicemia > 16 mmol/l (280–300 mg%)
- cetonemia > 2 mmol/l

B. După valoarea **CO_2 total** (n = 24–27 mEq/l) se poate aprecia prezenţa:

- **cetozei**, când corpii cetonici sunt prezenţi, dar CO_2 > 20 mEq/l şi pH normal
- **acidocetozei**, când CO_2 = 10–20 mEq/l, pH scăzut
- **comei diabetice cetoacidozice**, când CO_2 total < 10 mEq/l, pH < 7,2

Conduita practică eficientă în faţa unui pacient diabetic cu cetoacidoză incipientă sau comă trebuie să parcurgă următoarele etape:

1. recunoaşterea cauzei sau a factorilor declanşanţi ai dezechilibrării DZ;
2. recunoaşterea tabloului clinic şi diagnosticul diferenţial al tipului de comă (vezi tabelul 15).

Tabel 16

Elemente de diagnostic diferenţial între coma cetoacidozică şi coma hipoglicemică (cele mai frecvente come diabetice)

	• COMA CETOACIDOZICĂ	• COMA HIPOGLICEMICĂ
Debut*	lent	rapid
Tegumente	deshidratate	umede
Respiraţie	dispnee Küssmaul	normală
T A	tendinţă la colaps	normală/crescută
R O T	abolite	exagerate
Babinski	absent	prezent (bilateral)
Glicozurie	prezentă/mare	absentă/redusă
Corpi cetonici	+	–
Glicemia	400–600 mg%	< 50 mg%
Injecţia de glucoză	fără efect (inutilă, dar nu periculoasă)	răspuns favorabil (prompt)
Injecţia de insulină	efect bun (câteva ore)	CONTRAINDICATĂ (efect periculos)

* se folosesc informaţiile preluate de la anturajul (familia) pacientului

Scanned with OKEN Scanner

3. instituirea tratamentului de urgență (vezi pag. 106), care se face „pe același ac" cu care s-a efectuat recoltarea sângelui pentru testele de laborator esențiale pentru confirmarea diagnosticului.

1. Recunoașterea cauzei/factorilor declanșanți ai cetoacidozei diabetice

O primă justificare a efortului de a recunoaște cauza sau factorii declanșanți este aceea că înlăturarea lor constituie și prima măsură terapeutică de întrerupere a perpetuării cetoacidozei.

Cele mai frecvente cauze (ușor de descoperit) sunt următoarele :

a) oprirea bruscă, voluntară sau involuntară (lipsa unor insuline adecvate) sau subdozarea cronică (dificil de apreciat fără monitorizarea glicemiei) a insulinoterapiei.

b) erori alimentare : mai puțin prin exces și, mai ales, prin lipsă (regimuri prea restrictive), care pot provoca cetoză de foame, fără acidoză severă. Eroarea cea mai frecvent observată la diabetici este o „combinație" nefericită (a+b), când din diverse motive, inclusiv cetoacidoza (cerc vicios), bolnavii au inapetență sau nu se pot alimenta și, în consecință, renunță la injecțiile de insulină.

c) infecții acute : urinare, infecții la locul injecțiilor, infecții respiratorii, pancreatite acute ;

d) agresiuni externe : traumatisme, șoc psihic (stres), intervenții chirurgicale ;

e) insulinorezistență „locală" (lipodistrofie la locul injecțiilor cu diminuarea absorbției) sau „sistemică" (anticorpi antiinsulină)

2. Tablou clinic

Semnele de debut sunt suficient de revelatoare pentru cetoză, atrăgând atenția asupra evoluției defavorabile :

- anorexie (în disconcordanță cu polifagia de până atunci) ;
- cefalee ;
- grețuri, vărsături ;
- astenie ;
- somnolență ;
- accelerarea ritmului respirator ;
- polidipsia și poliuria se accentuează ;

Starea de acidocetoză

- alterarea stării generale ;
- sete intensă + poliurie importantă ;

Scanned with OKEN Scanner

– tulburări digestive : dureri abdominale (simulează abdomen acut chirurgical, intervenţiile practicate „sine materia" fiind considerate erori medicale), greţuri şi vărsături abundente (simulează maladie ulceroasă) ;

– halenă de acetonă (miros comparabil cu cel al diluantului pentru lacul de unghii sau de mere putrezite) ;

– astenie, obnubilare profundă (precomă).

Starea de comă cetoacidozică

Coma cetoacidozică francă, cu lipsa totală a cunoştinţei, este relativ excepţională (chiar în prezenţa unei acidoze profunde), dar poate fi recunoscută cu uşurinţă prin constatarea semnelor clinice în profilul de mai jos :

- pacient diabetic, insulinodependent, deshidratat, atât în *compartimentul extracelular* :
  - piele uscată, palidă (dar cu extremităţi reci, violacee)
  - pliu cutanat persistent
  - tendinţa la hipertensiune arterială şi venoasă (vene colabate) cât şi în *compartimentul intracelular* :
  - uscăciunea mucoaselor bucǫ-faringiene
  - hipotonia globilor oculari, care devin moi, depresibili antemortem (semnul lui Krause)
- sistemul muscular :
  - **hipotonie musculară**, de aspect flasc, aton
- aparat respirator :
  - **dispnee Küssmaul**, amplă, zgomotoasă, în patru timpi (inspir profund, pauză, expir prelung, pauză). Apare la un pacient fără probleme respiratorii anterioare, de aceea, aparent, este „sine materia", dar se manifestă ca o respiraţie „de luptă" împotriva acidozei (se caracterizează reciproc), fiind considerată „costisitoare" pentru un metabolism deja precar
  - **halena acetonică** persistentă, domină „atmosfera" din jurul bolnavului
- aparat cardiovascular :
  - **tahicardie**
  - **TA scăzută → şoc hipovolemic**
  - **scăderea debitului cardiac**, tradusă clinic prin aspectul pseudocadaveric al pacientului, livid, cu marmorarea extremităţilor
- aparat digestiv :
  - **vărsături** (pericolul aspiraţiei lichidului şi obstrucţie bronşică)

Scanned with OKEN Scanner

- **uscăciunea** extremă a mucoasei bucale, a limbii, care are **aspect „prăjit"**
- fals „abdomen chirurgical" cu dureri la palparea peretelui abdominal

◆ aparat urogenital :
- **poliurie abundentă** sau
- **retenție de urină** (falsă oligoanurie)

◆ SNC :
- ROT abolite (se mențin reflexele cornean și de deglutiție)
- **mioză**/midriază (finală)
- se va face diagnosticul diferențial cu comele cerebrale apărute la un diabetic (!)

Determinări biochimice în cetoacidoză

• Corpii cetonici	– urină	: reacția Legal-Imbert, sau reactiv Lestradet, sau bandelete oficinale Ketodiastix, Ketodiabur, etc.
	– sânge	: Acetest (se utilizează când există insuficiență renală sau nu a putut fi obținută urină, chiar prin sondaj)
• Glicemia		: valoarea medie 500 mg% (27,5 mmol/l)
• Rezerva alcalină (RA)		: < 15 mEq/l,
sau		< 10 mEq/l, în comă
• Determinări Astrup		: pH < 7,35
		: pH < 7,2, în comă
		: bicarbonat actual ↓
		: bicarbonat standard ↓
		: CO2 total ↓
		: baze tampon ↓
		: exces de baze > – 2,5 mEq/l
• Ureea sanguină		: crescută (100–200 mg%)
• Electroliți în sânge		: Na ↓ (130 mEq/l)
		: K ↓ (se accentuează scăderea după primele ore de tratament)
		: Cl ↓ (în caz de vărsături)

3. Evoluție și prognostic

Prognosticul cetoacidozelor diabetice este, în general, excelent, mai ales dacă se evită progresia către comă. Cu toate acestea, mortalitatea în comă cetoacidozică a fost apreciată la 1% din cazuri, eveniment pus în relație cu programele deficitare de sănătate, educația sanitară precară și mai puțin le-

Scanned with OKEN Scanner

gat de calitatea şi performanţa asistenţei medicale instituite (în spital), în cazuri particulare. Factorii de prognostic rezervat sunt: vârsta înaintată, prezenţa insuficienţei cardiace, renale sau a tireotoxicozei.

Prevenirea recidivelor sau măcar rărirea incidenţei cetoacidozelor diabetice în cursul dispensarizării unui lot de pacienţi insulinodependenţi constituie obiective majore ale politicii sanitare şi dau măsura calităţii asistenţei medicale într-un teritoriu.

Coma hiperosmolară

Definiţie: Coma diabetică hiperosmolară este considerată coma apărută la un diabetic care instalează o **hiperosmolaritate severă** (osmolalitatea > 350 mOsm/kg, osmolaritatea > 360 mOsm/l) indusă de o **hiperglicemie** marcată (6 g/l = 33 mMol/l, care ajunge frecvent la 10 g/l = 55 mMol/l), cu **deshidratare**, în absenţa **acido-cetozei***.

Cauze favorizante: a) cauze ce provoacă *hiperglicemie*: corticoterapie la un diabetic, diuretice tiazidice, pancreatite acute, traumatisme sau alte situaţii stressante (infarctul miocardic acut);

b) cauze care induc deshidratare**: stări febrile severe, arsuri, hemoragii, diaree, tratament diuretic excesiv.

Diagnostic:

Profil clinic

1. persoană diabetică în vârstă (de obicei peste 60 ani);
2. existenţa unui DZ non-insulinodependent (tip II);
3. tratamentul anterior comei a fost cu sulfamide antidiabetice;
4. cercetarea unei cauze favorizante (vezi mai sus!) care este uşor recunoscută prin examen clinic;
5. obnubilarea şi ADIPSIA preced cu câteva zile instalarea comei, deci debut lent, cu alterarea stării generale;

---

* O acidoză metabolică uşoară sau moderată poate coexista (RA = 20 mEq/l) din cauza insuficienţei renale cu retenţie de acizi anorganici, deshidratării, înfometării şi lactaţiei. De asemenea, există posibilitatea unei come mixte: hiperosmolare şi cetoacidoze.

** Deshidratarea este o consecinţă firească a hiperglicemiei cu poliurie osmotică, încât este dificil de apreciat dacă reprezintă cauza hiperosmolarităţii sau efectul hiperglicemiei.

Scanned with OKEN Scanner

6. coma are diverse grade de profunzime, dar unele elemente negative (absenţa unor semne) uşurează diagnosticul şi îi sporesc credibilitatea: absenţa hipotoniei musculare, absenţa fenomenelor neurologice de focar, absenţa dispneei Küssmaul şi a halenei acetonice;
7. mortalitate 50% din cazuri (prin şoc hipovolemic, infarct miocardic sever, tromboze cerebrale, CID, moarte subită).

Semne clinice

Tabloul clinic este dominat de:

a) semnele suferinţei neurologice
- convulsii sau mişcări convulsive
- ROT abolite
- semnul Babinski bilateral

b) semnele deshidratării majore:
- hipertensiune arterială (cu tendinţă la şoc hipovolemic)
- diminuarea umplerii venoase jugulare
- pliu cutanat (deshidratare LEC)
- limbă prăjită (deshidratare LIC)
- febră (deshidratare LIC)
- tulburări nervoase (menţionate mai sus).

Semne biologice

Elementele esenţiale oferite de examenele de laborator sunt:

- hiperglicemie deosebit de severă (peste 6 g/l, până la valori obişnuite de 10 g/l)
- hiperosmolalitate apropiată de 400mOsm/l, calculată după formula:

Osmolalitatea = $2(Na^+, mEq/l + K^+, mEq/l) + [glicemia\ (mg\%)]/18 + [uree\ (mg\%)]/2,8$ (1 mOsm de glucoză = 180 mg/l şi 1 mOsm de uree = 28 mg/l)

SAU

Osmolalitatea = $2[Na^+, mEql/l + K^+, mEq/l + glicemia\ (mmol/l) + uree\ (mmol/l)]$

SAU

Osmolaritatea apreciată prin valoarea *delta crioscopic*, care scade semnificativ sub valoarea normală de $-0,56 \pm 0,01°$ (câte o sutime de grad pentru fiecare creştere a osmolarităţii cu 5,4 mOsm/l).

- hemoconcentraţie (Ht ↑)
- hipernatremie, cu valoarea Na^+ plasmatic către 155–160 mEq/l. În multe cazuri, valoarea „pseudonormală" a Na^+ trebuie corectată, valoarea reală fiind calculată după formula:

$Na^+\ corectat = Na^+\ determinat + [glicemia\ (mg\%)] \times 1,6/100$

Scanned with OKEN Scanner

deoarece hiperglicemia induce o falsă scădere (prin contracţie de volum) a solidului cu 1,6 mEq la fiecare 100% din valoarea glicemiei.

- RA şi pH-ul sunt normale.

Un profil general, rezultat dintr-o experienţă clinică pe 53 pacienţi cu comă diabetică hiperosmolară, este prezentat (orientativ, pentru a fi consultat) în tabelul 17.

Pentru un **calcul estimativ** al deshidratării (nivelul pierderilor hidrice) – în raport cu hiperosmolaritatea (creştere la %) – valabil şi pentru aprecierea tratamentului (rehidratării) puteţi folosi tabelul 17.

Tabel 17

Coma hiperosmolară – profil general*

Vârsta pacienţilor* – (ani, media ± DS)	58 ± 3
Glicemia, mg% (mmol/l)	1071 (59,5)
Sodiu, mEq/l	143
Potasiu, mEq/l	5
Cloruri, mmol/l	98,5
RA, mEq/l	20**
Uree, mg% (mmol/l)	76 (27)
Creatinina, mg% (mmol/l)	5,5 (490)
Acizi graşi liberi, mmol/l	0,84
Osmolaritate, mOsm/l	379

* date obţinute prin evaluarea cazuisticii (53 pacienţi) de comę hiperosmolare internate în Brooklyn şi Washington (1971–1972). Datele semnificative pentru coma diabetică hiperosmolară sunt subliniate.

** valoarea este scăzută faţă de normal prin componenta de acidoză metabolică uremică.

Tabel 18

Calculul deshidratării (LEC + LIC) în funcţie de osmolaritate

Osmolaritate (mOsm/l)	Creştere a osmolarităţii (%)	Pierderi hidrice LEC + LIC (litri)
300–310	0	0
315–325	5–8	1–1,5
330–340	10–13	2–3
345–350	15–16	3,5–5
> 360*	> 20	> 6

* valoare de la care se instalează, progresiv, starea de comă.
LEC = lichid extracelular; LIC = lichid intracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Coma lactacidemică

Definiţie : Acidoza lactică este o stare clinică particulară în diabetul zaharat care rezultă din creşterea acidului lactic în sânge peste 2 mEq/l ± coma.

Cauze favorizante

- Boli care evoluează cu *hipoxie severă* : stări infecţioase pulmonare (pneumonii severe, bronhopneumonii) cu insuficienţă respiratorie acută, stări de şoc cu hipotensiune arterială prelungită, infarct miocardic (± şoc cardiogen), intervenţii chirurgicale cu sângerări mari.
- **Alcoolismul acut**
- **Inhibarea neoglucogenezei hepatice** : administrarea biguanidelor, ciroza cu insuficienţă hepatică severă ;
- Lactacidoza primară (cauză idiopatică).

DIAGNOSTIC

Profil clinic

1. persoane diabetice în vârstă, peste 50 ani, predominanţă feminină ;
2. existenţa unei cauze favorizante care trebuie căutată prin examen clinic : insuficienţă hepatică, respiratorie, cardiacă, renală ;
3. DZ este rareori insulinodependent, cel mai adesea un DZ gras, de maturitate, tratat cu biguanide ;
4. mortalitate 30% din cazuri prin şoc ireversibil şi insuficienţă renală.

Semne clinice

Semne nervoase : – obnubilare de intensitate crescândă ce ajunge la stare de comă vigilă (cu agitaţie) ;

Semne cardiovasculare : – hipotensiune arterială, cu pensarea progresivă a diferenţialei. Şocul este frecvent şi foarte grav (accentuează acidoza lactică) ;

Semne respiratorii : – dispnee amplă şi profundă, tip Küssmaul, dar **fără halenă acetonică** ;

Semne generale : – hipotermie (15%), deshidratare (25% din cazuri).

Date biologice

Hiperglicemia este moderată sau minimă (coma diabetică cu cea mai mică hiperglicemie !), obişnuit între 250–350 mg%

Scanned with OKEN Scanner

Hiperlactacidemia	> 2 mEq/l
pH	< 7,1
RA	< 10 mEq/l
„Gaura anionică"	> 16 mEq/l (normal 10–16 mEq/l)

Prevenţie

A se evita prescripţia de biguadine la persoane diabetice în vârstă, la care se constată manifestări de insuficienţă renală, cardiacă, sau *hepatică*, de amploare chiar minimă.

Coma hipoglicemică

A fost lăsată în mod expres la urmă, fiind cel mai uşor de recunoscut, cel mai uşor de tratat, cu rezultat spectacular, fără ca să o considerăm cea din urmă ca frecvenţă, importanţă şi posibilitate evolutivă, chiar fatală (leziuni cerebrale ireversibile sau/şi colaps cardiovascular terminal) dacă se întârzie aplicarea tratamentului.

Hipoglicemia este definită prin:

A. Criterii biologice: scăderea glicemiei sub valori de 45–50 mg/100 ml

B. Criterii clinice:

1. consecutive reacţiei adrenalergice: *transpiraţii, foame imperioasă, tahicardie*
2. consecutive suferinţei cerebrale (lipsa glucozei în celula nervoasă): *astenie, cefalee, convulsii, COMA*

De la bun început vom lua în consideraţie două aspecte:

– **Coma hipoglicemică indusă de insulină** care realizează tabloul clasic al hipoglicemiei brutale, cu manifestări tipice şi reacţii specifice de contracarare a efectelor excesului de insulină;

– **Coma hipoglicemică sau hipoglicemia indusă de antidiabetice orale**, mult mai „lentă" şi capricioasă ca instalare, cu simptome predominant neuropsihice, necaracteristice, diagnostic mai dificil, recunoscut tardiv faţă de momentul instalării.

– **Coma sau hipoglicemia indusă de alcool** la diabetici trataţi cu insulină sau antidiabetice orale, fără a depăşi dozele terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai frecventă stare hipoglicemică este hipoglicemia indusă de insulină, care se manifestă graduat şi impune măsuri terapeutice simple, uşor de administrat:

– iniţial, apare o senzaţie de foame imperioasă, însoţită de transpiraţii reci şi oboseală nejustificată. Bolnavul corectează acest disconfort prin ingestia unui măr, a unei felii de pâine, sau a unei linguriţe de zahăr. De obicei, se depăşeşte măsura, compensarea cu glucide fiind excedentară faţă de nivelul minim atins de hipoglicemie, ducând la „jocuri" glicemice şi instabilitate, având ca rezultat sumat un control defectuos al diabetului zaharat.

Această anomalie este atenuată dacă corecţia hipoglicemiei se face cu alimente păstrate anume (*stand by*) pentru eventuala hipoglicemie, din cuantumul de glucide repartizat prânzurilor aferente zilei respective.

– o fază intermediară în recunoaşterea hipoglicemiei severe (până la iminenta instalare a comei) este marcată prin apariţia cefaleei, tremurăturilor, agitaţia psihomotorie (chiar agresivitate), sau obnubilare.

– faza de *comă hipoglicemică* propriu-zisă se caracterizează prin somn profund, toate celelalte faze premergătoare (descrise mai sus) fiind semnalate de anturajul bolnavului, sau nu mai pot fi reconstituite, dat fiind succesiunea lor foarte rapidă şi neaşteptată.

Examenul fizic al pacientului evidenţiază (vezi şi tabelul 16):

– paloare sau facies vultuos; ochii sunt acoperiţi de pleoape, sau deschişi, imobili, privesc drept înainte, globii oculari au tonusul normal sau crescut;

– tegumentele sunt umede sau au picături mari de sudoare;

– temperatura corpului este normală sau scăzută;

– respiraţia este normală, liniştită;

– pulsul este accelerat, TA normală sau crescută;

– SNC: contracţii musculare tetaniforme, opistotonus (hipotonie în faza de comă profundă depăşită), ROT exagerate, semnul Babinski prezent bilateral, incontinenţă de urină şi/sau fecale.

Examenele de laborator debutează odată cu tentativa de redresare a comei hipoglicemice când, înainte de administrarea glucozei, este obligatorie **recoltarea unei glicemii** (se păstrează sângele pentru a fi trimis ulterior la cel mai apropiat laborator), această probă constituindu-se într-o dovadă peremptorie a hipoglicemiei, a severităţii acesteia şi o justificare a conduitei terapeutice. Oricum, administrarea glucozei se face imediat după recoltare (pe acelaşi ac), fără a se aştepta rezultatul determinării de laborator.

Nivelurile cele mai obişnuite ale glicemiei sunt sub 50 mg% şi pot coborî uşor la 20–40 mg%, confirmând biochimic hipoglicemia, fără a exista o co-

Scanned with OKEN Scanner

relaţie strânsă între gravitatea stării clinice şi nivelul atins de hipoglicemie. După administrarea glucozei (obişnuit 30–50 ml glucoză 33%), revenirea din comă este bruscă, bolnavul revenindu-şi instantaneu (obişnuit în 5–10 minute), fără a-şi aminti cum s-a produs inducerea comei, uneori este contrariat, chiar nemulţumit că i se acordă o asistenţă zgomotoasă, în discordanţă cu starea sa clinică, satisfăcătoare.

Moartea poate surveni, cu toată redresarea glicemiei la valori normale, dacă tratamentul a fost instituit tardiv (bolnavi izolaţi, nesupravegheaţi multe zile în şir), dar s-au instalat leziuni cerebrale ireversibile şi, de aceea, pacienţii care nu răspund imediat la tratamentul uzual necesită o perfuzie continuă de glucoză 10%, pentru a asigura concentraţii sanguine de 10–15 mmol/l, combinată cu o perfuzie de manitol, pentru a combate edemul cerebral.

Odată cu reluarea cunoştinţei, administrarea de glucoză orală trebuie luată în considerare, această atitudine de prudenţă dozată (pentru a nu dezechilibra DZ în sens invers) fiind necesară în hipoglicemiile induse de administrarea insulinelor semilente sau lente, care permit reinstalarea comei, dacă tratamentul hipoglicemiei nu este consolidat în timp.

O alternativă a tratamentului stării hipoglicemice ± comă este administrarea de GLUCAGON, 1 mg intramuscular (în loc de glucoză), mai ales în situaţii limită, când nu există personal calificat, antrenat cu bolnavi comatoşi sau agitaţi, sau un laborator apropriat pentru dozarea nivelului glicemiei.

Hipoglicemia indusă de antidiabetice orale (sulfamide)

Riscul hipoglicemiilor este cvasiegal pentru toate **sulfamidele hipoglicemiante** (SH), dar acest risc este sporit la SH puternice (glibenclamida) sau având T 1/2 prelungit (clorpropamida).

Persoanele diabetice vulnerabile la SH (mortalitatea prin comă hipoglicemică – recunoscută clinic sau nu – este de 8–14% din cazurile cu hipoglicemie dovedită, apărută după SH) sunt vârstnicii peste 70 ani, care sumează două sau mai multe condiţii :

- interferenţă cu alte medicamente (sulfamide) ;
- coexistenţa insuficienţei renale ;
- reducerea aportului alimentar ;
- ingestia de alcool ;
- afecţiune hepatică.

Accidentul hipoglicemic survine la distanţă de prânzuri, obişnuit după-amiaza şi/sau în a doua parte a nopţii, durează îndelungat (12 ore), se manifestă recidivant şi are predominanţa semnelor neuropsihice :

Scanned with OKEN Scanner

- sindrom confuzional ;
- tulburări de vorbit ;
- criză comiţială ;
- deficit neurologic **localizat** (!).

Caracteristica esenţială a acestor stări hipoglicemice o constituie discreţia/lipsa simptomelor adrenergice de alarmă, datorită instalării progresive a hipoglicemiei, cât şi ignorării lor (chiar disimulate) de către pacienţii neavertizaţi.

Corecţia hipoglicemiei impune, pe lângă administrarea de urgenţă a 20–30 ml glucoză 33%, instalarea unei perfuzii prelungite (12–14 ore) cu glucoză hipertonă, al cărei debit este variabil, în funcţie de monitorizarea glicemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Examinarea unui pacient diabetic

Odată parcurs studiul analitic al DZ, ajungem la un moment de sinteză, când se impune evaluarea individualizată a pacientului diabetic, moment în care validăm în practică cuantumul şi calitatea cunoştinţelor noastre. Examinarea pacientului diabetic parcurge aceleaşi etape ca examenul clinic al oricărui pacient:

A = anamneză
F = examen fizic
L = examen de laborator, în plus
I = consult interdisciplinar

încât formula completă poate fi rezumată prin cuvântul AFLI.

A. Orice anamneză începe cu precizarea *motivelor examinării* care, în mod clasic, la un diabetic, se rezumă la cei trei P: Polifagie, Poliurie, Polidipsie.

Triada capătă relevanţă clinică pentru evocarea diagnosticului de DZ, când la polifagie, se adaugă o scădere în greutate semnificativă.

Astăzi, afecţiunea este diagnosticată în urma unor conjuncturi mult mai diverse, pacientul diabetic (necunoscut sau prezumtiv) adresându-se medicului pentru evaluarea şi tratamentul unor simptome/semne, aparent la distanţă de DZ:

- obezitatea/scăderea în greutate nejustificată la un obez;
- tulburări sexuale;
- tulburări menstruale;
- infecţii cutanate: stafilococice (piodermite, furunculoza cefei), candidoze recidivante;
- parodontoză, pioree alveolară, edentaţie precoce;
- claudicaţie intermitentă sau angină pectorală;
- plăgi cu cicatrizare dificilă.

Următoarea etapă anamnestică este precizarea *antecedentelor personale* care se vor menţiona detaliat în foaia de observaţie. Se va insista, cu predilecţie, asupra următoarelor afecţiuni:

Scanned with OKEN Scanner

a) **la un pacient diabetic prezumtiv** (vizează etiologia sau etiopatogenia DZ):

- infecţii virale (parotidita epidemică, hepatita virală, infecţiile cu virus Coxsackie, herpetic);
- pancreatitele acute;
- intervenţiile chirurgicale asupra pancreasului;
- suferinţele hepatobiliare;
- hiperlipoproteinemiile;
- prezenţa HTA (Cushing, feocromocitom!), a obezităţii (gradul).

b) **la un diabetic cunoscut** (vizează vechimea, complicaţiile şi severitatea DZ):

- greutatea la naştere;
- vârsta la care a fost diagnosticat DZ (vechimea);
- prezenţa decompensărilor cetoacidozice sau a stărilor de hipoglicemie;
- infecţiile (anterioare sau concomitente DZ, localizarea lor şi precizarea germenului);
- inventarul complicaţiilor degenerative de la debut până la data examinării.

În continuare, vom completa datele privind *antecedentele eredocolaterale*, întrebând despre fiecare membru al familiei dacă a avut sau nu DZ clinic manifest (tip I sau II), o scădere a toleranţei la glucoză, precum şi greutatea feţilor născuţi de mama pacientului, cât şi greutatea la naştere a copiilor născuţi de pacientă.

După ce a fost completată şi această etapă, o secvenţă obligatorie este rubrica consacrată „**condiţiilor de viaţă şi muncă**", unde vom nota: profesia, starea socială şi familială a pacientului, consumul de alcool (dat fiind constatarea frecventă – şi în creştere – a pancreatitei cronice etilice în etiopatogenia DZ, cât şi motivul multore eşecuri în controlul eficient al numeroaselor cazuri de DZ dezechilibrat).

Istoricul reprezintă o etapă importantă în anamneza pacientului diabetic şi va căuta răspunsuri la următoarele obiective ale interogatoriului:

- vechimea DZ;
- modul de debut/descoperire a DZ (în cetoacidoză? examene biochimice fortuite? cu ocazia investigării altor afecţiuni, ori cu prilejul pregătirii preoperatorii pentru intervenţii chirurgicale? sau după intervenţii chirurgicale interesând pancreasul?);
- frecvenţa şi severitatea decompensărilor cetoacidozice, de la debut până în momentul examinării;
- cine este şi unde se află medicul curant care supraveghează evoluţia şi controlul periodic al pacientului? (această secvenţă vizează seriozitatea

Scanned with OKEN Scanner

asistenţei sanitare şi consecvenţa adresării la acelaşi medic a pacientului în perspectiva controlului eficient a conduitei terapeutice);

– care sunt ultimele rezultate la investigaţiile biochimice periodice?

– care sunt complicaţiile cronice degenerative afirmate la controalele medicale anterioare sau alte afecţiuni diagnosticate şi tratate concomitent cu DZ;

– „seminar" privind însuşirea de către pacient a educaţiei dietetice (şi a nivelului atins de acesta) privind: cunoaşterea conţinutului în glucide a principalelor alimente, a foii de echivalenţe şi a listei de alimente ce trebuie cântărite (lipsa cântarului din gospodăria personală a pacientului – confirmată tot de anamneza „obligatorie", din care nu trebuie să lipsească această informaţie – conduce deja la aprecieri negative privind cooperarea la dietă a pacientului);

– precizarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale înainte de dezechilibrarea/decompensarea DZ.

Urmează etapa **examenului fizic** (F) ce impune un examen clinic general amănunţit, pornind de la **tegumente şi mucoase,** rubrică la care se vor consemna: eritroza pometilor, prezenţa piodermitei, a furunculozei recidivante (în special în regiunea cefei, chiar în condiţii de igienă corectă!), candidozele (genitală, interdigitală etc.), tulburările trofice precedente sau concomitente aspectului de **mal perforant** (plantar, cel mai adesea).

Se vor observa, cu atenţie, regiunile unde se practică injecţiile cu insulină (**lipodistrofia insulinică**).

Sistemul (ţesut) musculo-adipos: se va cântări pacientul (chiar repetat sub tratament) şi se va consemna deficitul sau excesul ponderal (obezitatea). Întrucât necesarul caloric se stabileşte pe baza greutăţii ideale (G.I.), formula de calcul (Broca, Lorentz, a Asigurărilor Metropolitane din SUA) serveşte pentru calcularea gradului obezităţii, respectiv serveşte principiului terapeutic: DZ slab trebuie „să ia în greutate", iar DZ gras trebuie să slăbească. Iată formulele pentru stabilirea G.I., cea mai simplă (la patul bolnavului) fiind prima (orientativă), iar cea mai apropiată de situaţia fiziologică, ultima (3)

$$(1)\ G.I. = T - 100 \qquad \text{(Broca)}$$

$$(2)\ G.I. = T - 100 - \frac{T - 150}{4} \qquad \text{(Lorentz)}$$

$$(3)\ G.I.^{*} = 50 + 0{,}75 \times (T - 150) + \frac{V - 20}{V} \qquad \text{(Asig. Metropol. SUA)}$$

* se înmulţeşte valoarea găsită cu 0,9, la femei
T = talia în cm; V = vârstă (ani)

Scanned with OKEN Scanner

Indicele de obezitate (greutatea relativă) se stabileşte prin formula:

$$Greutatea\ relativă = \frac{G.\ actuală}{G.I.} \times 100$$

O greutate relativă peste 120% este definită ca obezitate (gr. II, III, IV, ...).

Sistemul osteo-articular, mai greu de evaluat clinic, manifestă simptome relevante, tardiv, în evoluţia DZ, mergând de la leziuni decelabile numai radiografic, până la pseudogută, artropatii şi fractură spontană a scafoidului tarsian („picior cubic" Charcot, ca în distrofia tabetică).

Aparatul respirator trebuie examinat în direcţia unei tuberculoze pulmonare, care, în pofida discreţiei tabloului clinic este destul de evoluată pe radiografia toracică (obligatoriu **radiografie** şi nu radioscopie toracică!).

Aparatul cardio-vascular – necesită determinarea TA în clino- şi ortostatism (neuropatia autonomă), examinarea palpatorie şi oscilometrică a pulsaţiilor arteriale periferice, menţionarea claudicaţiei intermitente, prezenţa sau nu a sindromului de angină pectorală, a infarctului miocardic din antecedente, eventual constatarea semnelor fizice de disfuncţie ventriculară stângă: galop, sufluri etc.).

Aparatul digestiv. Se vor menţiona tulburările spontane (greţuri, vărsături ce aparţin gastroparezei, evoluţiei unei cetoacidoze, sau legate de instalarea insuficienţei renale prin nefropatie diabetică constituită), precum şi constatările examenului obiectiv: prezenţa hepatomegaliei (steatoză, diabet bronzat, ciroză hepatică) ± splenomegalie. De asemenea, tulburările de tranzit (diareea sau constipaţia) pot fi încadrate în contextul neuropatiei autonome diabetice.

Aparatul uro-genital reflectă prezenţa unui DZ prin: prurit perineal, candidoze vulvare sau balanite, impotenţă sau frigiditate, manifestări de vezică neurologică sau prin manifestările infecţiilor urinare joase/înalte.

Un examen al **sistemului nervos**, în colaborare cu specialistul neurolog, vor descoperi manifestările polinevritei diabetice (parestezii, dureri la compresiunea maselor musculare), anomalii ale ROT, sechelele accidentelor vasculare cerebrale, diversele localizări ale neuropatiei autonome.

Examenele de laborator

a. Explorarea metabolismului glucidic:
- glicemie;
- glicozurie;
- TTGO;
- Hb A_1c;
- fructozamina;
- insulinemia (RIA);
- peptida C.

b. Explorarea metabolismului lipidic :
   - corpi cetonici ;
   - colesterol (HDL/LDL-colesterol) ;
   - trigliceride.

c. Determinări electrolitice şi acido-bazice :
   Na^+, K^+, Cl^-, RA, pH, Astrup

d. Explorare funcţională renală (Cl. creatinină, PSP) şi urocultură ;

e. Oscilometria ;

f. Examenul fundului de ochi (FO) ;

g. ECG (eventual test de efort) ;

h. Radiografie toracică.

Alte examinări

- Examen neurologic ;
- Examen dermatologic ;
- Examinare genetică/familială, clinico-biochimică pentru a depista DZ chimic, latent sau potenţial la alţi membri de familie.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Obiective generale

1. Toate măsurile terapeutice, considerate utile la un caz de DZ, indiferent de tipul şi vechimea bolii, **vor fi aplicate asociat** (vezi şi algoritm A_2), fără a se stabili o terapeutică dominantă conjuncturală (numai antidiabetice orale sau numai insulinoterapie, fără nici o indicaţie dietetică), cedând preferinţelor sau facilităţilor bolnavului, favorizând numai o verigă terapeutică!

Astfel, în DZ tip I, caracterul insulinodependent al afecţiunii nu trebuie să ducă la o concepţie greşită că dieta poate fi liberă, arbitrară sau concesivă, întrucât orice cantitate de hidrocarbonate poate fi „compensată" cu doze nelimitate de insulină (vezi consecinţele disinsulinismului!). După cum, în DZ tip II, recomandările dietetice, deşi suficiente şi chiar respectate cvasicomplet, nu suprimă valoarea scăderii ponderale, abstinenţei alcoolice, sau chiar administrarea insulinei pe durate scurte, temporar (traumatism, intervenţie chirurgicală) transformând forma clinică de DZ tip II în **DZ insulinonecesitant.**

2. Tratamentul impune totdeauna spitalizare când se instituie pentru prima dată. Spitalizarea este obligatoire când se constată cetoacidoză şi tendinţa de a evolua spre comă.

3. Pacientul trebuie să fie avertizat asupra însuşirii şi practicării măsurilor terapeutice pe toată durata vieţii.

4. Pacientul trebuie încurajat în a dobândi încredere privind compatibilitatea perfectă între afecţiunea sa şi consumarea unei vieţi sociale, familiale, profesionale, comparabilă cu a unui om sănătos, condiţionată însă de reguli specifice, particulare fiecărui individ în parte.

5. Controalele periodice, clinice, biochimice, interdisciplinare, trebuie efectuate/dirijate **de acelaşi medic** care a diagnosticat şi tratat, pentru prima dată bolnavul cu DZ, iar insuccesele, incidentele sau accidentele dietetice/terapeutice nu se vor adresa nicidecum altor medici (cu cât mai mulţi, cu atât mai rău), acest mod de organizare sanitară fiind extrem de defavorabil pacientului, care devine neîncrezător, suspicios şi purtător de păreri personale labile, cel mai adesea incorecte.

Scanned with OKEN Scanner

Dieta

Dieta în DZ este un mijloc terapeutic major şi o formă specială de alimentaţie, în care hrana pacientului este adaptată tulburărilor metabolice ale bolii.

Se consideră că orice succes terapeutic obţinut în controlul eficient al DZ insulino-dependent este un rezultat „fifty-fifty" între dietă şi medicaţie (insulină), după cum în unele cazuri de DZ tip II, dieta reprezintă unica şi cea mai valoroasă conduită („non-pharmacologic therapy").

La realizarea dietei, obiectivul esenţial este însuşirea de către pacient a tuturor cunoştinţelor dietetice furnizate de către medic, care trebuie să le dăruiască fără rezerve (nu se admit „secrete") pacientului (uneori mult mai avansat în acest domeniu decât medicul ignorant), iar medicul este dator să verifice (prin „seminarii") autenticitatea/corectitudinea informaţiilor dietetice.

Regulile generale ale dietei, adaptate individualizat fiecărui caz în parte, cuprind următoarele noţiuni elementare:

1. necesarul zilnic de glucide, lipide, proteine care sunt reprezentate de următoarele procente (din alimentaţia zilnică): glucide 40–50%, lipide 30–40%, proteine 20–30%.
2. calculul necesarului caloric: 30 cal/kg/zi la femei şi 35 cal/kg/zi la bărbaţi (cu o activitate fizică obişnuită, nici sedentari, nici muncă fizică grea).
3. conţinutul în glucide al principalelor alimente.
4. alimente ce necesită a fi cântărite zilnic.
5. alimente interzise versus alimente permise „la liber".
6. foaia de echivalenţe alimentare.
7. calculul „repartiţiilor":
   - între diversele alimente esenţiale (divizarea cifrei calorice totale la: **10: 8: 6: 6: 6.**)
   - prânzurilor (5 pe zi: mic dejun, prânz, cină, între care se intercalează două gustări)
   - glucidelor la prânzuri.
8. gastrotehnică, pâine Graham, băuturi alcoolice.
9. edulcorante.
10. realizare practică.

Toate aceste reguli şi noţiuni elementare trebuie să servească îndeplinirii următoarelor principii fundamentale:

Scanned with OKEN Scanner

a) asigurarea unei alimentaţii corecte a pacientului, comparabilă în principii alimentare (carbohidraţi, proteine, lipide,fibre, alcool, vitamine, săruri) cu cea a omului sănătos.

b) obţinerea/menţinerea unei greutăţi corporale şi a unei creşteri normale.

c) diminuarea anomaliilor metabolice patologice (ex. hiperlipemia).

d) prevenirea şi întârzierea complicaţiilor.

Urmând schematic cele 10 noţiuni elementare, „realizarea practică" a dietei în diabetul zaharat va trebui să ţină cont de precedentele 9 puncte :

1. aspectul calitativ de la obiectivul „a" se corelează cu procentele **cantitative** ale raţiei alimentare care trebuie să fie acoperite de : glucide 40–45% (50%), lipide 35–40%, proteine 15–20%.

Cele 40–45% glucide din alimente trebuie să acopere :

- aproximativ 200 g glucide (în valoare absolută) în raţia zilnică a bolnavului diabetic (scăderea sub 150–120 g/zi dezechilibrează regimul în favoarea elementelor cetogene, iar creşterea peste 250 g/zi forţează excesiv dozele de medicamente antidiabetice, fără a obţine rezultatele scontate).
- aproximativ 50–55% din aportul caloric zilnic (necesar a fi acoperit din glucide) şi nu mai mult de 35% din lipide.
- aproximativ 15–20% g fibre provenite din glucide nerafinate, fibrele având rolul de a diminua absorbţia glucozei, respectiv hiperglicemia.

Proteinele vor acoperi minimum de 1 g/kg corp (între 60–120 g/zi).

2. Calculul necesarului caloric preconizează 30 cal/kg la femei şi 35 cal/kg greutatea ideală la bărbaţi, cu o gradulare în funcţie de activitatea fizică/profesională, variind între 1500 cal/zi pentru un diabetic tip II moderat supraponderal şi 2500 cal/zi pentru un diabetic tip I normo(sub)ponderal.

Oricum, o integrare eficientă a calculului necesarului caloric în dietoterapie face ca, diabetul „slab" să crească în greutate, diabetul „gras" să scadă (scăzând 200–500 cal/zi din totalul calculat/greutate ideală), iar cel normoponderal să se menţină apropiat de valorile ideale, atestând o evoluţie favorabilă şi un control terapeutic echilibrat, stabil.

3. **Conţinutul în glucide** al principalelor alimente/sau a tuturor alimentelor pasibile a fi consumate de pacient/constituie debutul „solicitărilor dietetice" impuse de medic ca abecedar în reorganizarea vieţii unui diabetic.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste informaţii, extrem de utile pentru a se recomanda memorarea lor, se corelează şi cu o altă precizare, făcută imediat (după diagnosticare) pacientului diabetic : de a intra în posesia unui cântar pentru alimente. Practica zilnică atestă – din nefericire – lipsa acestui obiect din „arsenalul terapeutic" al majorităţii pacienţilor diabetici, care au fost „învăţaţi" să aprecieze „din ochi" sau conjunctural necesarul zilnic de glucide ; dar, mai grav, există încă un număr impresionant de pacienţi diabetici care nu sunt convinşi de necesitatea cântăririi alimentelor, mai ales când se formează bunele (sau relele) deprinderi dietetice, adică tocmai în perioada iniţială a instituirii tratamentului, de către un medic care a omis această recomandare (sau a făcut-o în grabă, superficial şi neconvingător pentru pacient).

Caseta 6

Sinteză asupra „cunoştinţelor despre glucide", fără de care un pacient diabetic – paradoxal – nu poate trăi.

GLUCIDE :

- 45–50% din raţia alimentară
- 200 g pe zi (150–250) în valoare absolută
- conţinutul în „glucide" a principalelor alimente
- cântărirea alimentelor care conţin „glucide"
- foaie de echivalenţe a alimentelor (în grame) cu acelaşi conţinut „glucidic".

La început, este bine a se consulta, zilnic, lista (I) alimentelor esenţiale şi conţinutul lor în glucide (tabel 19).

Tabel 19

Lista I

Conţinutul în glucide pentru 100 g din principalele alimente

Pâine 50 g	Lapte, brânză 4–5 g	Orez 75 g
Mămăligă 12 g	Mazăre verde 10–15 g	Paste 65–80 g
Cartofi 20 g		Făină 75 g (grâu)
Fasole boabe 50 g		

De asemenea, începătorii vor consulta lista (II) „scării ierarhice" privind conţinutul în glucide (tabel 20).

În cele din urmă, ţinând cont de educaţia generală, nivelul intelectual şi interesul pacientului în diversificarea dietei, putem recomanda şi lista III, cu conţinutul în glucide pe grupe de alimente, înaintea prelucrării culinare (vezi Addenda).

Scanned with OKEN Scanner

4. **Alimentele care necesită a fi cântărite zilnic** sau trebuie consumate numai după cântărire prealabilă sunt: pâinea, pastele făinoase, laptele, brânza de vacă, toate produsele din cereale, morcovii, ţelina, sfecla, fructele (cu 10% glucide şi peste), cartofii, fasolea boabe şi mazărea.

5. **Alimentele interzise** pacienţilor diabetici sunt: zahărul şi toate produsele zaharoase, bomboanele, ciocolata, rahatul, halvaua, siropurile, strugurii, perele bergamote, mustul, îngheţata, deşi aceste alimente concentrate în zahăr nu sunt „mai hiperglicemiante", dacă se administrează la sfârşitul meselor (absorbţie mai lentă) şi în cantitate moderată, decât alimentele permise, cu conţinut identic în glucide şi absorbţie rapidă.

Tabel 20

Lista II

„Scara ierarhică" a conţinutului în glucide a principalelor grupe de alimente

0% glucide (zahăr):	Şuncă
	Brânzeturi fermentate
	Ouă
	Carne
	Peşte
4–5% glucide:	Lapte şi derivate
	Legume verzi
10% glucide:	Sfecla roşie
	Morcovii
	Ţelina
	Mazărea verde
15% glucide:	Fructe proaspete
	Struguri
20% glucide:	Banane
	Paste
	Cartofi
	Orez*
50% glucide:	Pâinea
	Fasolea boabe
75% glucide:	Pişcoturile
100% glucide:	Bomboane
	Îngheţată
	Zaharicale

* cântărite fierte, după ce au fost îmbibate cu apă care le-a diluat de 4 ori

Există o serie de alimente care se pot consuma **fără restricţie** (la liber), dat fiind absenţa completă a glucidelor sau conţinutul foarte redus în glucide

(sub 5%), oferind, în acelaşi timp, o saţietate suficientă (printr-un volum mare, dar neglijabil în bilanţul glucidic), agreate pentru satisfacerea apetitului crescut al pacienţilor: carnea, peştele, mezelurile de orice fel, conservele din carne sau din peşte, brânzeturile fermentate (telemea, caşcaval, brânză de burduf, brânza topită), ouăle, untul, smântâna, legumele cu conţinut sub 5% zahăr (ardei graşi, castraveţi, conopidă, ridichi, ciuperci, dovlecei, fasole verde, spanacul, varza), precum şi unele fructe: pepene galben şi verde, grepurile, lămâile, fragii.

6. Odată deprinse cele câteva reguli elementare menţionate mai sus, pacientul poate diversifica/acomoda regimul alimentar conform cu preferinţele sale culinare, utilizând **„foaia de echivalenţe"**.

Această „foaie de echivalenţe" poate fi redactată în mai multe variante:

– ***varianta A***, mai puţin elaborată, în care se compară 100g pâine (= 50 g glucide) cu celelalte alimente ce necesită obligatoriu cântărire (sau cunoaşterea obligatorie a cantităţilor primite zilnic), având un conţinut identic în glucide (50 g).

Varianta A (vezi şi tabelul 19)

100g pâine = 400g mămăligă = 250g cartofi = 100g fasole boabe = 300g mazăre = 500g morcovi = 1250g roşii = 1000g vinete = 1000g fasole verde păstăi = 60g biscuiţi.

Această variantă A elementară, simplă, este extrem de utilă în practica zilnică.

– ***variantele B*** (se vor consulta la finalul lucrării) cu porţii de 5g, 10g, 15g şi 20g glucide din diverse alimente – vezi Addenda.

Calculul „repartiţiilor"

*7.*a. Între diversele alimente esenţiale există (după un calcul imprecis, dar fără riscul de a ne înşela) unele rapoarte fixe privind necesarul (cota) de participare la aportul caloric zilnic, rezultate din împărţirea cifrei calorice zilnice totale (G.I. x cal) la:

10: pâine	8: cartofi (făinoase)	6: fructe	6: legume verzi	6: lactate,	pentru a afla cantităţile de: în grame (vezi exemplu de mai jos),

astfel încât să se realizeze o participare a hidrocarburilor de cel puţin 50% din totalul energiei calorice necesare.

*7.*b. Repartizarea prânzurilor în număr de 5 pe zi (mic dejun, prânz, cina, 2 gustări) are ca scop evitarea expunerii pacientului diabetic la aşa-zisele

„găuri glucidice", care se produc, obişnuit, la orele 11,30 şi 2–3 (noaptea), precum şi evitarea variaţiilor mari în necesarul de insulină.

Aceste 5 prânzuri vizează, în mod particular, împărţirea în 5 porţii a surselor importante de glucide: pâinea, făinoasele şi nu administrate odată la un singur prânz.

Prevenirea hiperglicemiilor/hipoglicemiilor şi a disinsulinismului se realizează şi prin:

- respectarea orarului şi a regularităţii prânzurilor;
- servirea micului dejun cât mai devreme şi a cinei cât mai târziu;
- prânzurile să conţină cea mai mare cantitate de glucide (din raţia zilnică) în prima parte a zilei (când este maximum de activitate fizică), eventual administrarea unui supliment (15–20 g) seara la culcare;
- utilizarea de „paleative" pentru „a trage pe sfoară" şi depăşi dezechilibrele rezultate între nivelurile variabile ale glicemiei şi injecţiile de insulină, în condiţiile prelungirii intervalelor dintre prânzuri: de exemplu, 1–2 chifle cu 25–30 g glucide (de preferat unei come hipoglicemice) în timpul unui consiliu de administraţie interminabil sau, alt exemplu – administrarea unor cantităţi mai mari de fructe în timpul unei călătorii, cu etape mari.

8. Pe lângă regulile generale şi particulare enunţate până acum, în realizarea meniului zilnic vor mai fi consultate următoarele *recomandări gastrotehnice*:

- se vor consuma zilnic proteine de origine animală (cu valoare biologică mare), preparate la domiciliu, pentru a cunoaşte adaosurile „clandestine" care provin din sosurile cu făină (intră în calculul glucidelor!!) şi legume cu 10% glucide, care se folosesc în supe, ciorbe şi vor fi luate în calculul raţiei de glucide;
- alimentele se vor cântări în stare crudă sau preparate? La această întrebare – frecvent pusă de pacienţi – se va răspunde astfel: spre a evita orice confuzie, cât şi pentru obţinerea unor bune (stabile) deprinderi dietetice, se recomandă ca *toate cantităţile permise să fie cântărite în stare crudă*, nepreparate (şi considerate, în această stare, la calculul raţiei glucidice).
- pâinea prăjită se va cântări înainte de prăjire (deshidratarea creşte cantitatea de glucide);
- pâinea Graham şi pâinea integrală conţin o minimă diferenţă faţă de celelalte tipuri de pâine (în ceea ce priveşte conţinutul în glucide) şi nu reprezintă o alternativă dietetică valabilă, decât dacă se ia în considerare conţinutul mai mare în vitamine din grupul B al pâinii integrale. Pâinea, aşa-zisă „pentru diabetici" conţine 25% glucide (hipoglucidică) ceea ce impune o cântărire strictă, ca şi pâinea obişnuită.

Scanned with OKEN Scanner

– pastele făinoase, orezul fiert sunt considerate în această stare de unele tabele privind conţinutul glucidic, dar se va ţine cont că fierberea şi apa conţinută în fiertură diluează (de aproximativ patru ori) conţinutul în glucide;

– se vor folosi edulcorante (vezi mai jos!) pentru îndulcirea preparatelor ce necesită zahăr la preparare sau servire;

Tabel 21

	Putere de îndulcire (n ori faţă de zahăr)	Compoziţie	Dozaj	Observaţii
ZAHARINĂ	× 500	Sulfobenzimidă sodică (0,025g/cp)	4–8 cp/zi	• Se adaugă în alimente după prelucrarea lor termică • Carcinogeneza (vezica urinară) • FDA* a interzis adm. la copii şi gravide • Gust amar după folosire
CICLAMAT DE SODIU	× 30	Ciclohexilsulfamat de sodiu (100mg/cp)	1 cp = 1 linguriţă de zahăr	• Nu se va depăşi doza de 0,050 g/kg/zi • Este termostabil (poate fi adăugat la prepararea termică)
NUTRASWEET (Aspartame, Candelice)	× 180	Aspartame Lactoză L-leucină Nymcel	1 cp = 1 linguriţă de zahăr	• Poate fi folosit de copii, femei gravide (1 cp = 0,2 cal.)
ACESULFAME K (Sunnett)		Ac. aspartic Fenilalanină		
FRUCTOZĂ		Pachete cu 250 sau 500 g fructoză	30–40 g/zi	• Exagerează hiperglicemia postprandială la DZ dezechilibrat
SORBITOL				• Diaree, flatulenţă

* FDA = Food and Drug Administration

– legumele cu conţinut sub 5% glucide nu se iau în calculul zilnic al glucidelor, decât dacă se consumă în cantităţi foarte mari (peste 500–800 g/zi); fructele şi legumele utilizate în stare fiartă (cartofii fierţi 20% glucide), friptă (cartofii prăjiţi 40% glucide) sau coapte, se vor cântări înainte de tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul termic. Ori de câte ori, însă, este posibilă consumarea lor în stare crudă, se va prefera acest mod de hrană, pentru a nu diminua, prin prelucrare culinară, aportul necesar de vitamine şi minerale.

– dintre *băuturile alcoolice* se vor permite (dacă nu există o contraindicaţie hepatică) vinul roşu sau alb sec, până la 0,5 l pe zi, sau un pahar mic de coniac, pentru completarea aportului caloric (1 g alcool furnizează 7 calorii). Berea este contraindicată prin conţinutul său mai mare în glucide (4–5%).

9. Edulcorante

Edulcorantele sunt substanţe obţinute sintetic care produc o îndulcire artificială, mai puternică decât zahărul, dar fără valoare nutritivă. Principalele edulcorante sunt prezentate în tabelul 21.

10. Realizarea practică a dietei în DZ

10.1 *Primul pas*

Se stabileşte toleranţa individuală la glucide, administrând 3 (trei) zile la şir regimul Pavel (vezi caseta) cu 140 g glucide. Se determină zilnic glucozuria, făcându-se o medie a celor trei zile. Nu se întrerupe insulina (administrată conform schemei dinaintea spitalizării/testării). Rezultatele acţiunii de mai sus se pot interpreta astfel:

Caseta 7

Regimul PAVEL
200 g pâine = 100 g glucide
1000 ml lapte = 40 g glucide
Total = 140 g glucide = 1100 calorii

a) absenţa glucozuriei = toleranţă bună la glucide; rezultă că se poate spera echilibrarea DZ numai prin dietă şi chiar posibilitatea creşterii cantităţilor de glucide (cu determinarea unei noi toleranţe la glucide); cel mai adesea între 170–220 g/zi.

b) glucozurie 140 g/24 ore sau mai mult = toleranţă nulă, deci un minim necesar de 70 u insulină (1 u insulină exogenă metabolizează 2 g glucoză), orice creştere de glucide impunând şi mărirea dozei de insulină peste 70 u/zi;

c) glucozurie 40 g/24 ore = toleranţă pentru 100 g glucide din alimentaţie, încât, pentru cantitatea de glucide ce intenţionăm să o admitem peste 100 g tolerate, se va compensa cu insulină, tot după relaţia 1 u insulină pentru 2 g glucide;

d) în cazul în care nu a fost întreruptă insulina (şi nu trebuie întreruptă) pe durata celor trei zile de regim Pavel şi se constată glucozurie, insulina exogenă (de ex. 40 u/zi) intră în calculul toleranţei (mai slabă cu 80 g glucide, care se adaugă la glucozuria găsită, rezultând o glucozurie potenţială mai mare cu 80 g, încât în exemplul dat toleranţa este de numai 20 g!). În

Scanned with OKEN Scanner

concluzie, stabilirea toleranţei individuale la glucide are trei serioase implicaţii practice :

1) stabileşte severitatea DZ în relaţie directă cu nivelurile glucozuriei/24 ore (rinichiul indemn !) ;

2) stabileşte cantitatea de glucide care trebuie „acoperită" de insulina exogenă ;

3) orientează asupra necesarului de insulină exogenă şi permite aprecierea dozelor.

Până la instalarea sindromului Kimmelstiel-Wilson, **determinarea glucozuriei** constituie *cel mai bun şi comod criteriu biochimic de supraveghere a evoluţiei DZ*, precum şi a eficienţei tratamentului (dietetic ± medicamentos).

10.2 *Pasul 2*

Se cântăreşte bolnavul şi se apreciază necesarul caloric :

Ex: G = 60 kg, necesarul caloric = 35 cal/kg. Necesită 2.100 cal/zi.

10.3 *Pasul 3*

Se stabilesc „repartiţiile" :

• aflăm întâi minimul de glucide, care rezultă din împărţirea la 10 a necesarului caloric (2100 : 10 = 210) şi stabilim că sunt necesare 210 g glucide/zi (ceea ce de fapt reprezintă şi aproximativ 50–55% din aportul alimentar zilnic). Cele 210 g glucide se vor completa cu proteine (1,5 g/kg, adică 60 × 1,5 = 90 g) şi aproximativ 100 g lipide (adică 30–35% din raţia alimentară zilnică).

• cele 210 g glucide permise se repartizează pe grupe de alimente după formula 2100 cal/10 : 8 : 6 : 6 : 6 adică :

Pâine	2100 : 10 = 210 g =	105 g glucide
Cartofi (orez, paste fierte)	2100 : 8 = 262 g =	52 g glucide
Fructe	2100 : 6 = 350 g =	18–35 g glucide
Legume verzi	2100 : 6 = 350 g =	14–15 g glucide
Lactate	2100 : 6 = 350 g =	14–15 g glucide

Majoritatea „paşilor" de mai sus se fac „de mână" cu pacientul, înţelegând prin aceasta apelul generos al medicului la cooperarea bolnavului în realizarea dietei (şi conştientizarea principiilor acesteia), lăsând iniţiativa liberă în a completa/diversifica restul aportului alimentar şi trecerea la paşii următori :

10.4 *Pasul 4*

Utilizarea foii de echivalenţe, a variantelor acesteia (vezi addenda) a edulcolorantelor, a modalităţilor diverse de gastrotehnică şi „îmbunătăţire"

Scanned with OKEN Scanner

a meniurilor, după ce pacientul a învăţat (prin repetare corectă, zilnică) să aprecieze (chiar fără cîntărire) cantităţile corespunzătoare din alimentele ce necesită a fi cântărite obligatoriu.

10.5 *Pasul 5*

Această „normă" ia în considerare repartizarea prânzurilor şi a conţinutului în glucide la prânzuri, în relaţie cu activitatea fizică, schemele, şi tipul de insulinoterapie, conform cu recomandările de la punctul „7".

Insulinoterapia

Unitatea de insulină

1 u. fiziologică = cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 45 mg% la un iepure de 2 kg în inaniţie 24 ore.

1 u. clinică-terapeutică = 1/3 din 1 u. fiziologică.

etalonul internaţional = 24 u. terapeutice/mg substanţă activă.

Tipuri de insulină

Tipurile de insulină se consideră după mai multe criterii:

A. **Aspectul soluţiei** de insulină

A_1. limpede, clară = insulina ORDINARĂ, CRISTALINĂ, RAPIDĂ. Se poate administra s.c., im., i.v., continuu sau în injecţii multiple;

A_2. opalin (tulbure după agitare) = insulina SEMILENTĂ, LENTĂ, ULTRALENTĂ. Se poate administra numai s.c. (contraindicate intravenos).

B. **Durata acţiunii** (vezi şi tabelul 23)

B_1. RAPIDĂ: – debutul acţiunii după 1/2 h, maximul acţiunii la 2–4 ore şi durata acţiunii 6–8 ore de la **administrarea subcutanată***;

B_2. INTERMEDIARĂ: – debutul acţiunii la $1^{1/2}$–2 h, maximul la 3–7 ore, iar durata acţiunii 12–16 ore de la administrarea subcutanată;

* la administrarea intravenoasă, acţiunea debutează în câteva minute şi durează 10–20 minute; la administrarea intramusculară, insulina atinge maximul acţiunii în 15 minute şi durata este de aproximativ 1 oră.

Scanned with OKEN Scanner

B_3. LENTĂ : – debutul acţiunii la 1–3 ore, maximul la 4–18 ore (în platou), iar durata totală a acţiunii 20–24 ore de la administrarea subcutanată ;

B_4. ULTRALENTĂ : – durata acţiunii 28–36 ore.

C. Procedeul tehnologic de obţinere şi **caracteristicile fizico-chimice**

C_1. CRISTALIZATĂ (Zn) : „tradiţională" (conţine 6 componente antigenice) : obţinută din extracte pancreatice animale (porcin sau bovin), cu diferenţele structurale menţionate în tabelul 22.

Tabel 22

Diferenţe structurale (în aminoacizi) între insulina umană şi cele animale

ACIZI AMINAŢI	OM	PORC	BOVINE
A 8	Threonină	Threonină	Alanină
A 10	Izoleucină	Izoleucină	Valină
B 30	Threonină	Alanină	Alanină

C_2. CRISTALIZATĂ + FILTRATĂ (pe coloane gel Sephadex) = „SINGLE PEAK INSULIN" sau „MONO – PIC" conţine : proinsulină < 10 ppm*, glucagon < .1 ppm, polipeptid pancreatic < 1 ppm, somatostatină < 1 ppm ;

C_3. CRISTALIZATĂ + PURIFICATĂ (prin „sită" moleculară şi cromatografic cu rezine schimbătoare de ioni) – MONOCOMPONENTE (MC), ce conţin : proinsulină ≤ 1 ppm, glucagon ≤ 0,1 ppm, Polipeptid pancreatic ≤ 0,01 ppm, produse ale firmei *Novo* : Actrapid MC, Semilente MC, Rapitard MC, Monotard MC, Lente MC, Ultralente MC (vezi tabelul 23).

C_4. INSULINE „H" (umane) : SEMISINTETICE (HEMISINTETICE) şi BIOSINTETICE

• SEMISINTETICE (Novo Nordisk, Hoechst) : obţinute prin transpeptidarea enzimatică a unui aminoacid (alanina „porcină") cu altul (threonina „umană") pe lanţul B al insulinei de origine animală, rezultând o insulină identică cu cea extrasă din pancreasul uman ;

• BIOSINTETICE (tabel 23 bis) : insulină obţinută prin metode de bioinginerie genetică, cu participarea bacteriei E. coli

* părţi per milion de unităţi de greutate din insulina uscată

Scanned with OKEN Scanner

K_{12} al cărei ADN a fost reprogramat în vederea sintezei lanţurilor A şi B de insulină, rezultând preparate comercializate sub denumirea de (H)UMULINE.

Tabel 23

Preparate de INSULINĂ

PREPARAT	Debutul acţiunii (ore)	Maximul acţiunii (ore)	Durata acţiunii (ore)
Acţiune rapidă			
• Insulina cristalină	1/2	2–4	6–8
• Actrapid Novo (MC, H)	1/2	2–4	6–8
• Humulin R* (Lilly)	1/2	2–4	6–8
• Velosulin H (Novo Nordisk)	1/2	2–4	6–8
• Endopancrin (Organon)	1/2	2–4	6–8
Acţiune intermediară			
• Semilente (Novo) MC	1 1/2	5–7	12–16
• Rapitard (Novo) MC	1	5–7	12–14
• Humulin N* (Lilly)	2	2–12	14–16
• Monotard (Novo) MC	2	7–15	21–22
• Mixtard (Novo Nordisk)	30% ordinară + 70% NPH (vezi mai jos)		
• Protaphane (Novo)	1	2 1/2–12	14–16
• Insulin NPH+ (Organon)	1	2 1/2–12	14–16
• Insulatard (Novo Nordisk)	1	2 1/2–12	14–16
• HG-Insulin (Hoechst)	1	3–7	12–16
• Komb Insulin (Novo)	1	5–7	12–14
Acţiune lentă			
•Lente (Novo) HM*	1–2	4–13	20–24
•Lente (Novo) MC	2–3	7–15	20–24
•Humulin (Lilly)	2–3	3–18	20–24
•Insuline Zinc Protamine (Choay)	1 1/2	6–22	30
•Ultralente (Novo) MC	4	10–30	36

* MC – monocomponente, H – umană, HM – umană, monocomponentă, R – rapidă, N – neutră, NPH – Neutral Protamine Hagedorn (protamină neutră de retardare Hagedorn), HG – human globin (insulină cuplată cu o globină umană de retardare)

C_5. FACTORI INSULIN – LIKE (**IGF_1** şi **IGF_2**) = SOMATOMEDINE cu structură analogă proinsulinei, obţinute printr-o tehnologie ce foloseşte ADN recombinant.

IGF_1 (insulin-like growth factor 1), deja folosit în DZ insulinorezistent, şi **IGF_2**, sunt două polipeptide cu 70, respectiv 67

aminoacizi, având o acţiune *insulin-like* pe ţesutul adipos şi muşchi (*non suppressible insulin-like activity*), care produc un răspuns hipoglicemic la om, aproape identic cu insulina, la o paritate de: 13,3 nmol (100 μg/kg) IGF_1 = 1 nmol (0,15 μg/kg) insulină.

Integrarea datelor de mai sus în producţia şi comercializarea preparatelor de insulină a dus la „invazia" pieţei de desfacere cu un număr, aparent foarte numeros, de patente, în fapt, combinându-se caracteristicile enunţate privind:

- modul de obţinere şi gradul de purificare (ordinară, MC, H)
- durata acţiunii: rapidă, intermediară (semilentă), lentă.

Concentraţiile preparatelor de insulină (Prezentare)

Cea mai utilizată concentraţie „europeană" (U_{40}) a preparatelor de insulină a fost (şi se menţine încă) de:

1 ml = 40 unităţi insulină

în flacoane de 5 ml (= 200 u/flacon) sau 10 ml (= 400 u/flacon), realizând clasica relaţie:

1 diviziune = 4 u. insulină

cunoscută de toţi pacienţii diabetici, care-şi administrează singuri insulina (cu seringi de 1ml marcate cu 10 diviziuni).

Astăzi, mai acceptată este concentraţia U_{100} („americană"), adică 1 ml = 100 u (respectiv 1 div. = 10 u la seringa de 1 ml, existând însă şi seringi de 0,5 ml – „low dose" – de unică utilizare, cu o acurateţe a cuantificării dozelor la nivel de 1 sau 2 unităţi de insulină). Această concentraţie este cerută şi de pompele de insulină, care reclamă o mai mare autonomie.

În general, insulinele cristaline (ordinare), rapide, sunt pe relaţia 1 ml = 40 u insulină, iar insulinele intermediare şi lente, aproape în totalitate, pe relaţia 1 ml = 100 u (deşi firmele europene mai produc încă aceste două categorii de insuline cu 40 u/ml, în flacoane de 10 ml). Oricum, medicul trebuie să avertizeze asupra informării imediate de către pacient privind concentraţia noilor preparate de insulină (U-500, U-100, U-80), atunci când intenţionează să schimbe tipul de insulină cu care era obişnuit.

Concentraţia insulinei rapide (ordinare), *introduse într-un flacon de perfuzie* este modificată prin adsorbţia acesteia de către pereţii de sticlă sau PVC. Importanţa acestei adsorbţii constă în pierderea de insulină, care este variabilă, în funcţie de diluţia insulinei în soluţii (pentru 20 u insulină diluate în 500 ml soluţie salină, pierderea este de 30%, iar pentru 40 u insulină în

Scanned with OKEN Scanner

1500 ml din aceeaşi soluţie, pierderea este de numai 9%). Corecţia pierderii de insulină prin adsorbţie de pereţii vasului de perfuzie se poate face prin adăugarea în flaconul de perfuzie a unor cantităţi infime din sângele pacientului (conţine albumină umană), recoltat steril, în cantitate de 1 ml sânge pentru 60 ml soluţie salină, însă acelaşi efect se obţine prin dublarea dozelor de insulină, dacă glicemia nu a scăzut, cu cel puţin 5 mmol/l, după 2h de la inserţia perfuziei venoase (vezi şi schemele de tratament ale cetoacidozei).

Tabel 23 bis

Insuline umane*

	NOVO	NOVO NORDISK	ELI LILLY
Solubilă	Actrapid H	Velosulin H	Humulin S
Zinc	Semitard H (Zn amorf)		Humulin Zn
	Ultratard H (Zn cristalin)		
	Monotard H (amorf 30% cristalin 70%)		
Protamine (Isophane)	Protaphane H	Insulatard H	Humulin I
Mixturi	–	–	Humulin M1 (10% solubilă)
Solubilă +	–	–	Humulin M2 (20% solubilă)
Protamina	Actraphane H	Mixtard H	Humulin M3 (30% solubilă)
	–	–	Humulin M4 (40% solubilă)
	–	Initard H	– (50% solubilă)

* produse prin tehnologie ADN recombinant

Regimuri, metode şi sisteme de insulinoterapie

Regimuri de administrare :

- **Convenţional**

Este sistemul cel mai larg folosit şi acceptat de majoritatea pacienţilor diabetici, în pofida numeroaselor variante, administrărilor repetate şi tendinţelor de a ieşi de sub control a cazurilor de DZ prin : lipsa de acoperire a întregului nictemer, controlul medical defectuos sau improvizaţiile periculoase ale pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de dificultăţile terapeutice, impuse de condiţiile biologice particulare fiecărui caz de DZ şi de abilitatea medicului terapeut (susţinută de cunoştinţe, competenţă şi interes), vor putea fi încercate (valorificate) unul din regimurile convenţionale prezentate mai jos (se acceptă regimul cel mai convenabil pentru bolnav) :

Regimul A : *insulină cristalină* (Actrapid MC, H, sau Humulin R), **4** injecţii pe zi, din care 3 la mesele principale şi una înainte de culcare ;

Regimul B : *insulină cristalină*, **2** injecţii, dimineaţa şi la prânz, la care se adaugă 1 injecţie de insulină semilentă seara (pentru a acoperi cele 12 ore de noapte) ;

Regimul C : *insulina semilentă*, **2** injecţii pe zi, la 12 ore interval, doza zilnică totală (max. 40–60 u) fiind împărţită 2/3 dimineaţa şi 1/3 seara ;

Regimul D : *insulină lentă*, **1** injecţie pe zi dimineaţa (ora 7,30) sau înainte de prânz (ora 11,30) ;

Regimul E

- Varianta E_1 : *mixturi de insulină* (injectarea de insuline asociate), **2** injecţii pe zi de *insulină semilentă* la care se adaugă mici cantităţi de *insulină ordinară*. Majoritatea pacienţilor trataţi în acest mod necesită 25 + 10 u insulină semilentă (intermediară), care se amestecă cu 10 u respectiv 5 u insulină rapidă, dimineaţa şi seara (la 12 ore interval). Medicul (sau chiar pacientul instruit), mai ales cu posibilitatea controlului glicemiei, prin monitorizare (*tagesprofil*) sau *self monitoring* (la domiciliu) poate utiliza un algoritm orientativ, prezentat mai jos :

Dacă glicemia mmol/l	este : mg/dl	Se adaugă INSULINĂ Dimineaţa	...unităţi* CRISTALIZATĂ Seara
2,8–5,5	51–100	8	4
5,6–8,3	101–150	10	5
8,4–11,1	151–200	12	6
11,2–13,9	201–250	14	7
14,0–16,6	251–300	16	8
> 16,6	> 300	20	10

* Doza de *insulină intermediară (semilentă)* este de 25 u dimineaţa şi 10 u seara. Pacienţii cu control defectuos al DZ şi complicaţii necesită spitalizarea şi reajustarea algoritmului, *inclusiv dozele de insulină intermediară* (!)

- **Varianta E_2**: *„basal-bolus insulin therapy"* care presupune asocierea de **insulină ultralentă** (Ultratard HM) ce asigură insulinemia de bază

(după o injectare unică, dimineaţa sau seara) + **Actrapid HM**, care se administrează în preajma meselor.

Asocierea insulinelor necesită a ţine cont de următoarele reguli şi precauţii :

• insulinele cu pH diferit (cristaline pH = 2,8, intermediare pH = 7,5) nu se amestecă în aceeaşi seringă (insulinele rapide se pot fixa fie pe Zn, fie pe protamină) ; se injectează, chiar pe acelaşi ac, dar cu seringi diferite şi la adâncimi diferite ;

• insulinele cu pH asemănător se pot amesteca în aceeaşi seringă, dar întâi se trage insulina rapidă şi apoi insulina retardată ;

• insulinele asociate trebuie să fie produse de aceeaşi fabrică ;

• nu se amestecă Zn-insulinele cu protamin-insulinele.

• **Materiale şi modalităţi de injectare ale insulinei**

• Seringi de 1 ml cu 10 diviziuni (1 diviziune = 4 u sau 10 u)

• Seringi de unică folosinţă de 0,5 ml sau 1 ml (pot fi reutilizate la acelaşi pacient) – au gradaţiile marcate direct în unităţi de insulină (cele mai folosite)

• Sisteme de injectare tip „pistolet" (doza prestabilită se trage în seringă, care se montează în pistolet, injectarea insulinei producându-se instantaneu, la declanşarea trăgaciului) ;

• Sisteme de injectare tip „stilou", utilizând „cartuşe" cu doze prestabilite de insulină, ceea ce face injecţia mai simplă, mai rapidă, mai discretă şi... mai puţin „medicală" ;

• Sisteme de injectare fără ac („jet-injectors"), care pulverizează insulina sub presiune, traversând pielea.

• **Tehnica injecţiilor subcutanate multiple de insulină**
(MSII – multiple subcutaneous insulin injections)

Presupune administrarea de *insulină intermediară* sau lentă – seara – (doză unică) şi de *insulină cristalină (rapidă)*, înaintea fiecărui prânz. Acest regim de insulinoterapie presupune o monitorizare strânsă a glicemiei, efectuată chiar de către pacient („self-glucose monitoring") la domiciliu („home glucose monitoring"), pacientul având îndemânarea şi independenţa de a determina nivelul glicemiei capilare şi, respectiv, dreptul de intruziune în propriile scheme de insulinoterapie (la început prestabilite de medic, după o analiză riguroasă a indicaţiilor/metodelor terapeutice acomodate pacientului în cauză).

Scanned with OKEN Scanner

Posibilităţile de monitorizare, de către pacient, a glicemiei, sunt:

1. *aparat electronic (Blood Glucose Meter)* de determinare expeditivă a glicemiei în proba de sânge capilar, autorecoltată cu un sistem indolor (Autolet), cu afişare automată şi directă a glicemiei constatate în mg/dl, după ce pacientul a introdus în aparat o bandeletă (conţine glucoxidază) înmuiată în picătura de sânge. Dezavantaj: costul încă prea ridicat.

2. depunerea picăturii de sânge pe o *bandeletă reactivă (Dextrostix, Haemo-Glukotest) şi compararea acesteia cu o scară etalon.*

• **Tehnica perfuziei continue de insulină**
(CSII – continuous subcutaneous insulin infusion)

Are 3 variante:

- ***Pancreasul artificial*** (*„closed loop"*)
- ***Pompa portabilă de insulină*** (*„open loop"*)
- ***Pompe implantabile***

Pancreasul artificial

Principiul unui pancreas artificial este de a asigura o reglare automată, minut cu minut, a administrării insulinei, în raport cu nivelul glicemiei. Se obţine o normoglicemie continuă, situaţie care ar preveni complicaţiile cronice şi ar duce la regresiunea leziunilor diabetice constituite.

Pancreasul artificial este o instalaţie compusă dintr-un captor (senzor) de glucoză, ce produce un semnal proporţional cu nivelul glicemiei, analizat de un computer, ce controlează debitul unei pompe de insulină („closed loop"), asemănătoare unei seringi automate. Toată instalaţia are dimensiunile unui televizor, care nu poate fi purtat(ă) de către pacient (primul dezavantaj major: dimensiunile!) şi necesită o manipulare autorizată în spital, având ca indicaţie de elecţie DZ juvenil cu tendinţă permanentă la cetoză şi, în special, comă diabetică (dozarea glicemiei în sânge se face şi este afişată continuu).

Tabel 24

Indicaţiile injectării continue de insulină (CSII)*

1. Diabetul zaharat tip I, în special diabetul instabil (brittle diabetes)
2. Sarcina şi perioada preconcepţională
3. DZ infantil cu întârziere în creştere (Sd. Mauriac)
4. Nefropatita diabetică severă
5. Prevenirea complicaţiilor microangiopatice (?)

* după Pernet, 1983

Scanned with OKEN Scanner

Alte indicaţii : asistenţa gravidei diabetice în cursul travaliului, determinarea unor profiluri glicemice şi insulinice în diabetul greu de echilibrat („brittle diabetes"), asistenţa bolnavului diabetic în/după intervenţiile chirurgicale, hemodializa la diabetici, inducerea fazei de remisiune şi evaluarea dozelor de insulină în tratamentul convenţional, la debutul tratamentului (vezi şi tabelul 24).

Pacientul este conectat la aparat (cu cât mai repede, cu atât mai comod de echilibrat), în şedinţe de 24–48 ore, care se întrerup pentru una – două zile, nefiind necesare mai mult de 2–3 şedinţe, pentru o fază de echilibrare.

Pompe portabile de insulină

Funcţionează pe principiul CSII (*infuzie continuă*), ce asigură aproximativ 40% din doza zilnică (pe cale subcutanată, intraperitoneală sau intravenoasă) + cantităţi suplimentare (*bolusuri*), administrate la prânzuri.

Sunt aparate prevăzute cu un motoraş electric (pe baterii), care acţionează un mini-piston, ce goleşte progresiv un rezervor de insulină (ce poate fi o seringă sau un cartuş). De la pompa propriu-zisă porneşte un cateter (de lungime variabilă), care se inseră subcutanat (de obicei, în peretele abdominal), printr-un ac în fluture (calibru 27).

Aceste aparate funcţionează pe scheme electrice mai simple (se alege un debit fix de golire a pompei şi se acţionează un buton pentru a accelera motoraşul în momentul bolusului) sau mai complexe (programarea prealabilă a mai multor debite de golire, corespunzătoare diferitelor momente/ore ale zilei).

Debitul interprandial obişnuit este de 1 u/oră, însă pompele funcţionează în circuit deschis („open loop"), ceea ce permite reglarea administrării, în funcţie de glicemiile constatate de bolnav însuşi, prin autocontrol zilnic, sau de necesitate.

Indicaţii : diabetul instabil, sarcina (previne macrosomia fetală şi sindromul de insuficienţă respiratorie perinatal), intervenţii chirurgicale la diabetici tip I (când trebuie înlăturate insulinele intermediare sau lente şi este necesar un echilibru glicemic perfect, care impune numai insulină ordinară).

Dezavantaje : costul încă ridicat, educaţie generală şi sanitară mai pretenţioasă, determinări consecvente ale glicemiei (minimum două pe zi), handicap tehnic (de acea toate pompele portabile sunt prevăzute cu alarmă, care avertizează asupra anomaliilor de funcţionare : pile descărcate, motor oprit, motor ambalat, seringă goală, cateter înfundat), riscul hipoglicemiilor (uneori severe sau fatale), handicapul estetic, psihologic, sexual al unei „proteze".

Scanned with OKEN Scanner

Din cele de mai sus rezultă că pacientul trebuie să fie bine motivat în stabilirea indicaţiei de pompă portabilă, iar disciplina pacientului, o condiţie sine qua non.

Pompe implantabile

Au fost create pentru a corecta unele inconveniente ale pompelor portabile. Pînă în iunie 1992 au fost implantate 580 pompe la 456 pacienţi, în 28 centre medicale din lume (conform registrului ISGIID – International Study Group on Diabetes Treatment with Implantable Insulin Delivery Devices).

Un sistem de pompă implantabilă este construit din:

1. un rezervor de insulină implantat în ţesutul subcutanat;
2. un cateter ce permite administrarea insulinei în cavitatea peritoneală (singura cale acceptată astăzi, calea i.v. abandonată);
3. un sistem electronic („valve electronice"), controlat telemetric, ce asigură un debit variabil de insulină, în raport cu necesităţile şi constatările biochimice.

Indicaţii şi avantaje

În linii mari, indicaţiile sunt superpozabile cu cele ale pompelor portabile (minus dezavantajele acestora): diabetul instabil oscilând între episoade repetate de hipoglicemie severă şi spitalizări frecvente pentru cetoacidoză; lipsa unui control metabolic satisfăcător, în pofida unei insulinoterapii convenţionale intensive bine conduse; refuzul pacienţilor de a mai permite scheme terapeutice cu injecţii subcutanate multiple.

Dat fiind caracterul special, cel mai apropiat de căile fiziologice, al utilizării insulinei (drenajul aportului exogen de insulină se face în sistemul portal), se obţin efecte benefice, rezultate prin diminuarea hiperinsulinismului periferic, asupra metabolismelor lipidic şi proteic.

Dezavantajele pompelor implantabile sunt: costul foarte ridicat (în Franţa, 60.000 F pentru o pompă şi manoperele aferente implantării), necesitatea reintervenţiilor (teoretic, durata de viaţă a pompei de 3 ani impune înlocuirea bateriei de litiu), 5% din cazuri abandon definitiv al tehnicii, 12% reimplantări, 14% obstrucţii ale cateterului etc.

- **Tehnici de implantare a ţesutului pancreatic viu**

- Grefa de pancreas vascularizat

Conform „International Pancreas Transplant Registry" existau 4.243 grefe de pancreas în 1993, cu o supravieţuire de 75% la un an şi 60% la 3 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Costul unei intervenţii de grefare numai a pancreasului este de 68.000 USD (la Universitatea Minnesota, centrul cu cea mai mare experienţă).

Grefa de pancreas se poate realiza de la un donator viu (gemeni homozigoţi), care renunţă la un segment din pancreas, sau de la un donator cu moarte clinică, în primele 30 ore de la deces.

Indicaţii: – DZ tip I vechi (peste 15 ani), ajuns în stadiul de insuficienţă renală prin nefropatie diabetică severă (se face transplant renal concomitent, realizând cel mai frecvent transplant mixt – *pancreas* + *rinichi* – 1.360 situaţii între 1987–1992, faţă de numai 92 grefe izolate de pancreas, în aceeaşi perioadă);
– DZ instabil, cu cetoacidoze repetate, la care instabilitatea este dublată şi de asocierea hipoglicemiilor severe, cu repetiţie.

Deşi a înregistrat, până în 1990, o creştere exponenţială, numărul grefelor de pancreas a început să scadă în ultimii ani (vor fi abandonate?), datorită penuriei donatorilor, costului ridicat, strategiei operatorii laborioase, restrângerii numărului de acceptori potenţiali (se vor prefera alte metode), în pofida echilibrului glicemic, aproape ideal, atins prin această metodologie de terapie.

- Grefa insulelor Langerhans
  - homografă (extrase din pancreasul uman adult)
  - xenografă (extrase din pancreas foetal de porc)
  - pancreas bioartificial – *vascular*
    – *extravascular*

În situaţia *homografelor*, obţinerea unui număr insuficient de insule Langerhans de la un singur donor, presupune o crioprezervare a două pancreasuri, pentru a totaliza cel puţin 5×10^5 insule.

Domeniul *xenografelor* este considerat astăzi ca o alternativă certă pentru asigurarea problemei donorului. Obţinerea insulelor din pancreasul de porc se face fie prin sacrificare, fie prin crearea liniilor celulare insulinosecretorii (direcţie modernă de cercetare) în culturi de ţesuturi, utilizând ingineria genetică, care introduce gena insulinei în fibroblaşti.

Pancreasul bioartificial are ca principiu introducerea de insule Langerhans în dispozitive membranare semipermeabile (permeabile pentru insulină, dar impermeabile pentru autoanticorpi distructivi antiinsule sau antiinsulinici, fabricaţi ca material de respingere a transplantului), care se conectează la un ax vascular sau se transplantează sub formă de *microcapsule* vivante cu insule eliberatoare de hormoni, acoperite de aceste membrane.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile generale ale insulinoterapiei

1. Diabetul zaharat tip I (la copil, adolescent, adult tânăr, subponderali, DZ instabil);
2. Coma diabetică: cetoacidozică, hipersmolară;
3. Alte tipuri de DZ (decât tip I), la care prin regim ± hipoglicemiante orale nu se reuşeşte compensarea;
4. Diabetul zaharat + graviditatea;
5. Diabetul zaharat tip II decompensat datorită infecţiilor, traumatismelor, intervenţiilor chirurgicale;
6. Unele forme ale DZ complicate cu neuropatie sau microangiopatie rapid progresivă;
7. În orice formă de DZ – nou diagnosticat – care se manifestă sever (sau în circumstanţele 1–6, de mai sus) cu hiperglicemie (peste 300 mg%), glicozurie peste 50 g/24 ore, în special dacă bolnavul este subponderal.

Din cele de mai sus rezultă că tratamentul cu insulină este necesar în DZ insulinodependent şi în multe situaţii (temporare) de DZ noninsulinodependent (când pacientul nu răspunde la dietă şi nu primeşte antidiabetice orale). În completarea indicaţiilor terapeutice vezi şi tabelul 25.

Tabel 25

Insulinoterapia raţională: indicaţii elective, asocieri, alternative

Tipul de diabet zaharat	Dietă + Insulină	Dietă + Insulină + Biguanide	Alternativa de elecţie
Infantil	Da	Nu	Nu există
Juvenil	Da	Da	Nu există
Adult, stabil	Nu	Nu	Dietă ± H.O.*
Adult, instabil	Da	Da	Dietă + H.O.**
Senil	Nu	Nu	Dietă ± H.O.
Iatrogen	Da	–	Dietă ± H.O.
Insulinorezistent	Da	Da	Dietă + H.O.

* H.O. – hipoglicemiante orale (de obicei SH = sulfamide hipoglicemiante, izolate, sau asociate şi cu biguanide sau numai biguanide)

** după ce s-a obţinut stabilizarea DZ cu insulină

Insulina exogenă reuşeşte controlul simptomelor în DZ, în schimb, nu poate reproduce răspunsurile fiziologice care se întâlnesc la omul normal

Scanned with OKEN Scanner

(riposta insulinemică fiziologică după prânzuri menţine un nivel plasmatic al glucozei în limite foarte strânse, nivel stabilizat şi de hormonii de contrareglare/prevenire a unei eventuale hipoglicemii).

Tabel 26

Aprecierea rezultatelor tratamentului insulinic

OBIECTIVUL	Unitatea de măsură	REZULTAT		
		Ideal (Bun)	Acceptabil	Nesatisfăcător (Rău)
GLICEMIA				
– ß jeun	mg/dl	80–120	<140	>140
– postprandial	mg/dl	<160	<180	>180
– ora 3 a.m.	mg/l	>65	>65	<65
GLUCOZURIE	g/24 h	0	<15	>15
CORPI CETONICI	–	ABS	ABS	+
Hb A1c	%	<8	<8	>10
FRUCTOZAMINĂ	umol/l	<300	<400	>400
COLESTEROL	mg/dl	<200	<250	>250
HDL – COLESTEROL	mg/dl	>40	35–40	<35
TRIGLICERIDE	mg/dl	<150	<200	>200
MICROALBUMINURIE	–	ABS	ABS	++

Cu toate limitele insulinoterapiei exogene, dovezi incontestabile sugerează că multe din complicaţiile DZ pot fi prevenite sau parţial controlate, dacă se asigură un nivel normal (sau aproape normal) al glicemiei de-a lungul zilei, obiectiv care se poate realiza printr-o insulinoterapie adecvată acestui scop (căutarea unor modalităţi/scheme tehnice de administrare cât mai „fiziologice" ale insulinei).

Aprecierea rezultatelor tratamentului insulinic

Ca la orice terapie „au long cours", validarea rezultatelor terapeutice se regăseşte în starea clinică a pacientului, calitatea vieţii, toleranţa individuală, frecvenţa complicaţiilor, efectele adverse/nedorite ale insulinei şi multe alte criterii comune ce duc la aprecierea eficienţei unei conduite terapeutice. În cazul insulinoterapiei, au fost deja abordate unele aspecte patofiziologice şi farmacologice controversate (problema disinsulinismului), dar această discuţie „filozofică" nu ajută practicianul în rezolvarea imediată a cazurilor aflate în tratament; de aceea, **consultarea/îndeplinirea unor obiective**

Scanned with OKEN Scanner

concrete ale tratamentului insulinic trebuie, în permanenţă, monitorizate/dispensarizate de către medicul ce şi-a asumat răspunderea cazului, cât şi de pacient (vezi tabelul 26).

Complicaţii şi evenimente legate de terapia insulinică

Hipoglicemia

Efect Somogyi
Dawn phenomena
Brittle diabetes

Imunopatologia insulinei
- *Alergia (locală/sistemică)*
- *Insulinorezistenţa* (ac. antiinsulină)
- *Lipodistrofia* (la locul injecţiilor)
  - *hipertrofică*
  - *atrofică*

Hipoglicemia este cea mai comună complicaţie a insulinoterapiei, având descrierea clinică (graduat, de la primele simptome, la comă) în capitolul „complicaţii acute : coma hipoglicemică", unde se fac şi recomandări terapeutice adecvate.

Medicul nu trebuie să rămână un observator pasiv la repetatele hipoglicemii descrise/observate de pacient şi anturajul său, ci trebuie, mai întâi, să lămurească cauza :

1. omiterea/întârzierea unui prânz (din cele minim 5 recomandate pacientului diabetic ?
2. efectuarea de către pacient a unui efort fizic excesiv, neobişnuit ?
3. contribuţia alcoolismului ? !

Abia după verificarea acestor cauze se va proceda la reajustarea dozelor de insulină.

Astăzi, o bună parte din eventualităţile declanşării hipoglicemiilor neprevăzute sau prin supradozaj insulinic sunt prevenite de autocontrolul glicemic capilar (home monitoring), însă, alte circumstanţe, foarte periculoase, urcă pe „scena tehnicizată" a tratamentului insulinic : defectarea/ambalarea pompelor de insulină, erori de funcţionare a circuitelor „closed loop" din pancreasul artificial, asocierea unor medicamente pentru o suferinţă concomitentă (ex. betablocante pentru HTA sau angina pectoris), medicamente care anulează hiperactivitatea autonomă adrenergică, încât bolnavul intră în comă fără simptome de preaviz.

Un fenomen legat de hipoglicemia nocturnă este :

Efectul Somogyi, care constă dintr-o hiperglicemie de rebound, ce urmează unui episod de hipoglicemie, indusă, la rândul său, de o supradozare insulinică (rapidă sau semilentă), care este contracarată de prânzuri clandestine nocturne (după ora 21) şi hormonii fiziologici de contrareglare.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatul sumat al efectului Somogyi este constatarea glicemiei – aşa-zise à jeun – la valori exagerat de mari şi, de aici, tendinţa de a spori dozele de insulină, respectiv inducerea unui nou efect Somogyi, mai accentuat (cerc vicios). Unii medici vorbesc de insulino-rezistenţă (de fapt o pseudo-insulinorezistenţă) ce nu reprezintă altceva decât inabilitatea lor de a recunoaşte efectul Somogyi.

Importanţa practică a efectului Somogyi constă în:

- practicarea dozării nocturne (ora 3 a.m., cel târziu) a glicemiei (se constată hipoglicemie necritică, fără simptome de alarmă, dar cu manifestări de hiperinsulinizare: foame exagerată, supraponderе corporală, ce contrastează cu DZ dezechilibrat, în care hiperglicemia matinală se asociază cu scăderea în greutate);
- necesitatea **diminuării dozelor de insulină** care au declanşat hipoglicemia premergătoare/iniţiatoare pentru hiperglicemie. Efectul Somogyi se combate, deci, prin scăderea dozelor de insulină, **pentru a nu mai avea hipoglicemie** şi NU prin creşterea dozelor, pentru a combate hiperglicemia de rebound.

„Dawn phenomena" (fenomenul „din zori") este o altă anomalie evolutivă a glicemiei nocturne, care are acelaşi rezultat nedorit – hiperglicemia matinală à jeun – dar printr-un mecanism diferit (creşterea secreţiei de STH, hormon hiperglicemiant, ce are un vârf secretor supraliminar, spre ziuă), în pofida orarului comun (după ora 3–4 a.m.) cu efectul Somogyi. Rezolvarea problemei constă în **creşterea titrată a dozelor de insulină** (exact invers de cum procedăm pentru efectul Somogyi) din seara precedentă (sau deplasarea la ore mai târzii de 20–21 p.m.), pentru a „lovi" în hiperglicemia din zori. Monitorizarea glicemică a „fenomenului din zori" arată lipsa hipoglicemiei (de la ora 3 a.m., ca în fenomenul Somogyi), iar anamneza atentă relevă lipsa oricărei „suplimentări" clandestine (de fapt o compensare a hipoglicemiei) după cină.

„Brittle diabetes". Termenul se referă la o categorie de pacienţi dibetici care prezintă un diabet zaharat „fragil, labil sau... instabil".

Definirea unui diabetic fragil, instabil, este dată de Tattersall (1977): „un diabetic a cărui viaţă este măcinată constant de episoade de hipoglicemie ori hiperglicemie (cetoacidozică, n.a.), indiferent de cauza care le determină".

Pacienţii cu diabet zaharat instabil îşi consumă, deci, existenţa, între două situaţii extreme, care-şi dispută prioritatea, în mod succesiv sau repetitiv:

Scanned with OKEN Scanner

– hipoglicemii severe recurente ;
– cetoacidoză recurentă, primul eveniment fiind mult mai frecvent decât cel de al doilea.

Tabel 27

Cauzele, factorii predispozanţi şi încercările de corectare a diabetului instabil (brittle diabetes)

Cauze	Factori predispozanţi	Încercări de corectare
A. Erori terapeutice	• doze excesive de insulină	• scăderea dozelor şi creşterea frecvenţei administrărilor
	• repartizarea defectuoasă a prizelor şi combinaţiilor de insulină*	• „tagesprofil" : recoltări orare prestabilite ale glicemiei (12–18–24–3–7)
	• ambiţia de a obţine glucozurie absentă (când există prag renal scăzut pentru glucoză)	• tolerarea unei glucozurii „de siguranţă" de 15–20 g/24 h
	• cauze alimentare	• control riguros al dietei
	• ignorarea nefropatiei diabetice cu IRC (diminuarea clearance-ului insulinei !)	• reducerea dozelor de insulină şi control terapeutic numai din valorile glicemiei
	• pacient necooperant, cu deprinderi artizanale	• educaţie sanitară
B. Afecţiuni intercurente sau concomitente	• Infecţiile	• Antibiotice
	• Afecţiuni endocrine – insuficienţă hipofizară – insuficienţă adrenală – sensibilizare premenstruală la insulină – tireotoxicoza	• Tratament de substituţie • Antitiroidiene
	• Afecţiuni digestive – pancreatita cronică – gastropareza	• Enzime pancreatice • Stimulante motorii
C. Psihosociale şi emoţionale	• Conflicte familiale • Lipsuri materiale	• Protecţie socio-medicală
D. Necunoscută		• Doze mari de insulină, pompe, pancreas artificial

* se tolerează hipoglicemii diurne (după-amiaza/seara) şi se lasă „fără acoperire" glicemia matinală

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea pacienţilor (cu vechimea DZ peste 10 ani) sunt adulţi (15–25 ani), de sex feminin (suferă de amenoree) şi au o secreţie endogenă de insulină neglijabilă.

Cauzele şi factorii predispozanţi se grupează în patru mari situaţii (vezi tabelul 27).

Imunopatologia insulinei. Toate cele 5 clase de imunoglobuline (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) pot fi suportul tipurilor de anticorpi antiinsulinici ce se formează în cursul terapiei cu insulină.

Alergia la insulină este o condiţie foarte rară care se instalează rapid (ca o reacţie de hipersensibilizare), locală (urticarie, nodul subcutan la locul injecţiei), sau sistemică (urticarie generalizată, până la şoc anafilactic, în cazurile severe).

Remediile obişnuite (antihistaminice, corticosteroizi) sunt suficiente, iar desensibilizările se fac cu kit-uri speciale (Eli Lilly Co.) de insulină diluată, dar toate au devenit inutile, odată cu apariţia insulinelor H.

Insulinorezistenţa prin anticorpi antiinsulină (neutralizanţi minori ai efectelor insulinei) se suspectează când doze excesiv de mari (în jurul a 200 u./24 h) sunt necesare pentru a obţine un control satisfăcător. Această situaţie este o condiţie de autolimitare a tratamentului insulinic, care coincide cu titruri mari de anticorpi circulanţi IgG antiinsulină şi care se datorează, în majoritatea cazurilor, insulinei bovine din compoziţia preparatului insulinic (se înlocuieşte cu o insulină H).

Lipodistrofia este cea mai frecventă manifestare la locul injecţiilor şi se prezintă ca o atrofie (*lipodistrofia atrofică*, imunologică) a ţesutului subcutanat şi a pielei, cu o deformare cicatriceală, neuniformă a regiunii. Această distrofie cunoaşte două remedii: schimbarea mai frecventă a locului injecţiilor şi utilizarea unor insuline înalt purificate, neutre, care se pot injecta chiar în zona atrofică, cu speranţa refacerii ţesuturilor. *Lipodistrofia hipertrofică* este mai frecventă decât atrofia (astăzi), întrucât se dezvoltă, indiferent de gradul de purificare a insulinei şi, se pare, nu are o componentă imunologică (ar fi consecinţa efectelor farmacologice locale ale insulinei, ce rămâne depozitată în acelaşi loc).

Lipodistrofia hipertrofică ridică, deci, serioase probleme de insulinorezistenţă,prin lipsa absorbţiei hormonului de la locul injecţiei, remediul cel mai eficace fiind recunoaşterea/evitarea zonelor distrofice, cu rotaţia locului injecţiilor (evitarea stocării locale).

Scanned with OKEN Scanner

Recomandări practice privind autoadministrarea injecţiilor de insulină de către pacientul diabetic

- Seringile utilizate pentru injecţiile de insulină se vor fierbe zilnic, cel puţin o dată pe zi (în cazul injecţiilor multiple), timp de 30 minute din momentul începerii fierberii. Pentru fiecare injecţie se va folosi alt ac, iar între injecţii, seringile se păstrează fără imersiune în alcool (inactivează insulina). Toate cele de mai sus sunt precauţii inutile dacă se utilizează, numai odată, seringi de unică întrebuinţare, dar în cazul refolosirii lor, măsurile menţionate devin actuale.
- Bolnavul, se va spăla pe mâini înainte de fiecare preparare a injecţiilor.
- Locurile injecţiilor, care se schimbă de la o injecţie la alta, sunt următoarele regiuni anatomice: faţa externă a braţelor, faţa externă a coapselor, pliul cutanat abdominal subombilical.
- Înainte de a fi trasă în seringă, insulina (păstrată în frigider, nu congelator) necesită o prealabilă acomodare termică (se va încălzi flaconul în mână) şi o rulare blândă între cele două mâini, pentru a pune în suspensie cristalele de insulină care s-au depus la fundul flaconului.
- Se verifică etalonarea seringii (1 diviziune = ? u de insulină) şi raportul unităţi de insulină/ 1ml din soluţia flaconlui de insulină nou introdus.
- Se umple seringa cu un volum de aer echivalent dozei de insulină de prelevat şi apoi, se înfige acul în flacon (după prealabila dezinfecţie a capacului de cauciuc, cu alcool 70°), menţinut vertical; după introducerea acului în flacon, se răstoarnă ansamblul flacon – seringă, pentru a preleva doza dorită.
- Odată trasă în seringă, injecţia de insulină se va face imediat, pentru a nu precipita în seringă.
- Locul injecţiei se dezinfectează cu alcool sau spray-uri dezinfectante (se aşteaptă evaporarea lor).
- Injectarea, strict subcutanată, se face cu acul perpendicular pe pliul cutanat; în cazul asocierii unui alt tip de insulină (aflată în altă seringă) prin aceaşi injecţie, se va lăsa acelaşi ac, dar se va schimba uşor direcţia injectării.

Incidente/accidente ale injecţiilor de insulină:
- durere la locul injecţiei (urme de alcool, insulina prea rece);
- abcese sau flegmoane (atenţie la sterilizare!).

Scanned with OKEN Scanner

Antidiabetice orale (hipoglicemiante orale, H.O.)

Medicaţia antidiabetică orală cuprinde 2 grupe de medicamente:

1. SULFAMIDE (derivaţi sulfonilureici)
2. BIGUANIDE

1. **Sulfamide hipoglicemiante** (SH)

Sunt clasate în raport cu trei criterii:

a) vechimea descoperirii:

a_1. *din prima generaţie* (1956, tolbutamida);

a_2. *de generaţia a doua* (1969, glibenclamida).

b) puterea acţiunii:

b_1. *cel mai puţin active*: tolbutamida (generaţia I);

b_2. *intermediare*: glibornurid, gliclazid (generaţia II);

b_3. *cele mai eficace*: glibenclamid, glipizid (generaţia II).

Scara puterii de acţiune variază, pe o bază ponderată, da la 1 la 400. Această diferenţă (de ordinul sutelor de ori) în puterea de acţiune este amortizată prin dozajul comprimatelor între 250–500 mg pentru SH din prima generaţie şi 2,5–80 mg pentru SH din generaţia II.

c) durata de acţiune:

c_1. *scurtă*: tolbutamid, glipizid, glibenclamid (6–8 ore);

c_2, *intermediară*: glibornurid, gliclazid (8–12–24 ore);

c_3. *lungă*: clorpropamid, carbutamid (24–72 ore).

Prezentarea, denumirea farmaceutică şi posologia sunt prezentate în tabelele 28, 29 şi 30.

Mecanisme de acţiune

Efecte pancreatice:

- creşte secreţia bazală (cât şi stimulată prin glucoză) de insulină.

Alte efecte:

- *hemoreologice*: corecţia hiperadezivităţii şi hiperagregabilităţii plachetare;
- *stoparea complicaţiilor microangiopatice* (gliclazid ?), în special retinopatia;
- ameliorarea unor *parametri lipidici*.

Efecte extra-pancreatice:

Scanned with OKEN Scanner

- *ficat*: diminuă producţia de glucoză (inhibă glicogenoliza)
- *receptori periferici*: creşte numărul acestora
- *efecte „amonte" de receptori*:
  - inhibă degradarea insulinei;
  - favorizează pătrunderea insulinei.
- *efecte post-receptori*:
  - favorizează utilizarea intracelulară a glucozei (chiar în absenţa insulinei);
  - sporesc reactivitatea intracelulară la insulină („increased insulin responsiveness").

Indicaţia de elecţie este reprezentată de DZ tip II al adultului peste 40 ani, normoponderal sau cu obezitate, care nu poate fi echilibrat numai prin dietă.

SH se pot asocia cu biguanidele (vezi tabelul 30), însă nu se justifică asocierea cu insulina.

Tabel 28

Sulfamide antidiabetice (Generaţia I)*

D.C.I.	Denumire farmaceutică	Prezentare (grame/cp)	Doza (grame/24 h)
Tolbutamid	Arcosal, DIABETOL, Dolipol, ORINASE, RASTINON, Tolbuton, TOLBUTAMIN	0,500	0,500–2,000
Clorpropamid	Adiaben, DIABINESE, DIABETABS, DIABETORAL, Diabenal, Oradian	0,125 0,250	0,125–1,500
Gliciclamid	CICLORAL, Diaboral, GLYCLAMID	0,250 0,500	0,250–1,500
Acetohexamid	DYMELOR	0,250 0,500	0,250–1,500
Metahexamid	Isodian	0,050	0,05–0,150
Fenbutamid	Diaperos	–	–
Glicodiazin	Glyconormal, Gondafon, REDUL	0,500	0,500–2,000
Tolazamid	Norglycin, TOLINASE, Tolisan	0,100 0,500	0,050–0,500
Carbutamid (Glibutamid)	Antisucrin, GLUCID ORAL, Nadisan, Orabetic, RETARDEN	0,500	0,500–1,500

* timpul de înjumătăţire la sulfamidele antidiabetice din generaţia I variază între 4–5 ore (Glicodiazin, Tolbutamid), la 35–40 ore (Clorpropamid, Carbutamid).

Observaţie: denumirile farmaceutice scrise cu MAJUSCULE atrag atenţia asupra celor mai frecvente medicamente antidiabetice orale folosite în practica medicală curentă şi în ţara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea SH se va face înaintea meselor, dat fiind principala lor acţiune pancreatică de a stimula secreţia de insulină.

Modul de administrare este progresiv, iniţial cu doze mai mici, care cresc, până ce se obţine rezultatul scontat (depăşirea dozei maxime admise nu aduce un plus de eficienţă şi, în această eventualitate, se va reconsidera indicaţia SH şi înlocuirea acestora cu insulină).

Tabel 29

Sulfamide antidiabetice (Generaţia II)*

D.C.I.	Denumire farmaceutică	Prezentare (mg/comp)	Doza (mg/24 ore)
Glibenclamid	Azuglucon, DAONIL, Benglamid, Diabeta, EUGLUCAN, Euclamid, Gilemal, Gelyluson, MANINIL, Miglucan, Hemi-Daonil	1,00 1,75 2,50 3,50 3,75 5,00	2,5–15
Gliclazid	DIAMICRON, Diabeton, Diaprel, Glimicron, Predian	80,00	80–240
Glipizid	Glibénèse, MINIDIAB	5	2,5–15
Glibornurid	GLIBORID, Glutril	25	12,5–75
Glisoxepide	Prodiaban	4	2–16
Gliquidon	GLURENORM	15 30	15–180

* se observă conţinutul de 50–100 (200) ori mai mic/comprimat şi dozele/24 ore de 50–100 (200) ori mai mici (mg. faţă de gr.) la sulfamidele antidiabetice din generaţia a II-a, care sunt de 50–100 (200) ori mai active decât cele din generaţia I.

Observaţie: denumirile farmaceutice scrise cu MAJUSCULE atrag atenţia asupra celor mai frecvente medicamente antidiabetice orale folosite în practica medicală curentă şi în ţara noastră.

Tabel 30

Asocieri de sulfamide – biguanide

MEDICAMENT	Conţinut		Posologie
Diabiphage	Clorpropamida (I) Metformin Metformin retard	125 mg 250 mg 250 mg	1–3 cp/zi
Glucosulfat	Tolbutamid (I) Metformin	120 mg 340 mg	1–6 cp/zi
REDUL plus	Benzosulfonamidă Buformin	100 mg 100 mg	1–2 cp/zi

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţiile SH sunt: DZ juvenil, cetoacidoza, sarcina, DZ asociat cu hipotiroidism, insuficienţa hepatică şi renală severă, complicaţiile infecţioase ale DZ (se introduce temporar insulina), denutriţia, insuficienţa ovariană, etilismul cronic.

Efecte adverse:

Hipoglicemia, accident destul de frecvent şi, uneori, foarte sever (vezi hipoglicemia la antidiabetice orale, pag. 42);
Manifestări cutanate: urticarie, fotosensibilizare, eritem polimorf, sd. Lyell (excepţional);
Anomalii hematologice: leucopenie, granulocitopenie, agranulocitoză (excepţional), trombopenie, aplazie medulară, anemie hemolitică;
Afectare hepatică: colestază (biologică, enzimatică) ± icter (reversibile la oprirea tratamentului);
Afectare renală: GN şi/sau SN medicamentos;
Anomalii electrolitice: hiponatremie;
Efectul antabuz: Bufeu vasomotor paroxistic, survenind în special la clorpropamidă (CPAF – clorpropramide alcohol flush), la câteva zeci de minute după absorbţia alcoolului;
Efecte teratogene: avorturi, morţi in utero.

Deşi tratamentul cu SH este o metodă facilă şi comodă de control a DZ, nu va fi considerat un tratament rigid (ca durată/posologie/reprezentanţi), necesitând, uneori frecvent, remanieri semnificative: înlocuirea unei SH din generaţia I cu o SH din generaţia II (mai puternice), asocierea de biguanide (posibilă, recomandată), înlocuirea temporară (DZ insulinonecesitant) sau definitivă cu insulină (30–40% din cei trataţi cu SH din generaţia I şi/sau II recurg la insulină, după un interval variabil de 3–6 sau maximum 9 ani).

Biguanide

Clasificare:

- Fenformina – scoasă din uz (pericol constant de acidoză lactică!);
- METFORMINA;
- BUFORMINA.

Cea mai utilizată (inclusiv în România) este METFORMINA (unicul biguanid folosit în Franţa, SUA).

Prezentarea preparatelor farmaceutice de biguanide este făcută în tabelul 31.

Scanned with OKEN Scanner

Modul de acţiune este exclusiv extrapancreatic.

Biguanidele reduc hiperglicemia fără a creşte valorile plasmatice ale insulinei, chiar diminuându-le.

Biguanidele acţionează printr-un efect permisiv de sporire a sensibilităţii ţesuturilor-ţintă la acţiunea insulinei endogene sau exogene.

Tabel 31

Biguanide

DCI	Reprezentaţi	Compoziţie	Posologie
METFORMIN	MEGUAN Glucophage Glucophage retard Metguanide Obin Orabet	Dimetil biguanid 0,5 g/cp, sau 0,85 g/cp (retard)	2–4 cp/zi (se recomandă a nu se depăşi 1,5 g/zi)
	Glucinan	Clorfenoxiacetat de metformină	3–6 cp/zi
	Stagid	Embonat de metformină	2–6 cp/zi
BUFORMIN*	Adebit Buformin retard DIABITEN retard Glybicidum SILUBIN retard Sindiatil Tidemol	Tosilat de buformin 170 mg (corespunde la 100 mg buformin)	3–2–1 cp/zi

* Se administrează în 2 prize, dimineaţa şi seara, în timpul sau după mese (1/2 + 1/2 sau 2/3 dimineaţa + 1/3 seara); tratament de întreţinere: 1 cp. dimineaţa

Acest efect se realizează prin:

– diminuarea producţiei hepatice de glucoză (prin inhibiţia neoglucogenezei, mai precis inhibarea de către insulină a enzimelor neoglucogenezei; de aici pericolul acidozei lactice!);

– creşterea numărului de receptori la insulină;

– creşterea sensibilităţii receptorilor la insulină;

– acţiunea sensibilizantă, post-receptor, de prevenire a insulinorezistenţei.

Alte efecte:

– fibrinolitic;

– hipolipemiant (diminuarea nivelului seric al TG, VLDL);

– corecţia hiperadezivităţii şi hiperagregabilităţii plachetare.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii; mod de administrare:

– prima indicaţie (de elecţie) este DZ tip noninsulinodependent, cu obezitate, la care dieta nu a reuşit controlul echilibrului glicemic;

– DZ tip II normoponderal, ca tratament asociat SH (administrate în primă intenţie);

– DZ insulinodependent, pentru a potenţa acţiunea insulinei exogene (insulinosensibilitatea creşte cu 20% şi permite reducerea necesarului de insulină cu 25%). Acest efect favorizant al biguanidelor este benefic la supraponderali trataţi cu insulină (insulinonecesitanţi) şi în prevenirea progresiei aterosclerozei (reducerea hiperinsulinismului endogen, factor de risc aterogen).

Administrarea biguanidelor se face, de obicei, în timpul sau după mese (când a fost declanşată riposta insulinică la aportul alimentar de glucoză), la început doza maximă, după care se scade treptat la doza minimă cu care se obţine/menţine rezultatul scontat.

Contraindicaţii:

– insuficienţa renală (riscul acumulării toxice de biguanide);
– insuficienţa hepato-celulară;
– etilismul cronic;
– insuficienţa cardio-respiratorie;
– vârsta avansată, în general după 70 ani (de la 65 ani se va doza creatinina la 6 luni).

Efecte adverse:

– acidoza lactică (excepţională), fatală în 30–40% din cazuri, apare în anumite condiţii predispozante: acumularea biguanidelor la doze supraterapeutice (insuficienţă renală), diminuarea neoglucogenezei hepatice (insuficienţa hepato-celulară, intoxicaţie alcoolică acută, post prelungit) sau hipoxie tisulară (stare de şoc, insuficienţă cardio-respiratorie). Ca urmare a acestor condiţii predispozante este recomandată oprirea administrării biguanidelor în infarctul miocardic acut, insuficienţa respiratorie acută, anestezie generală şi intervenţii chirurgicale mari;

– tulburări digestive: gust metalic, anorexie, meteorism, dureri abdominale, vărsături.

– malabsorbţia vitaminei B_{12}-reversibilă; anemia megaloblastică este excepţională;

– manifestări cutanate: prurit, urticarie, rash;

– efecte teratogene.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cetoacidozei

Atât cetoacidoza, cât şi coma diabetică, constituie urgenţe medicale.

De aceea bolnavul necesită internare în spital, supraveghere în serviciile de terapie intensivă (dat fiind şi evoluţia neprevăzută spre colaps, tromboze vasculare, edem cerebral fatal, sindrom de insuficienţă respiratorie acută – „adult respiratory distress syndrome"), cu monitorizarea funcţiilor vitale, sondă urinară şi o foaie de observaţie specială pentru observaţie orară a evenimentelor, parametrilor biochimici şi cantităţilor de insulină/seruri administrate bolnavului.

Concomitent, se vor trata cauza declanşantă/favorizantă (infecţia), şocul hipovolemic, cât şi consecinţele unui bolnav „alité" (ţintuit la pat), care este vulnerabil la escare, tromboze.

Pentru realizarea practică a tratamentului unei cetoacidoze severe sau unei come diabetice, este necesară o conduită consecventă, bine precizată metodologic (scop, mijloace) şi secvenţial (START, cuantificarea orară a intervenţiilor medicale), aşa după cum arată cele două scheme de tratament (I sau II) propuse mai jos : prima, convenţională, clasică, utilizează insulina rapidă pe cale intravenoasă/subcutanată şi cea de-a doua – propusă de firma NOVO – ce propune administrarea intramusculară a insulinei, ca opţiune terapeutică.

În urmărirea tratamentului se va ţine cont de dinamica raporturilor glicemie/corpi cetonici, care se comportă înşelător, uneori chiar paradoxal :

1). nivelul glicemiei „cade" rapid sub insulinoterapie, de la valori foarte mari, la valori apropiate de normal, în discordanţă cu dinamica lentă a dispariţiei corpilor cetonici. De aceea, insulina nu trebuie oprită când glicemia ajunge la normal, ci dimpotrivă, se continuă insulinoterapia „intensivă" până la dispariţia corpilor cetonici, şi apoi se va decide tratamentul de întreţinere cu doze fixe de insulină zilnică.

2). dozarea calitativă a corpilor cetonici în plasmă nu este de un real folos în monitorizarea cetoacidozei, întrucât valoarea cantitativă absolută scade, deşi reacţia calitativă rămâne pozitivă ; uneori este mascată de colaps (acetoacetatul se transformă în b-hidroxibutirat), sau se intensifică (fals), când starea clinică a bolnavului, ieşit din colaps, se ameliorează evident (dar b-hidroxibutiratul se reconverteşte în acetoacetat, modificând intens reacţia

Scanned with OKEN Scanner

de culoare a bandeletei). De aceea, se va proceda la determinarea pH-ului şi a găurii anionice, parametrii-cheie de monitorizare a progreselor terapeutice.

Tratamentul cetoacidozei severe şi a comei diabetice cetoacidozice

Scopul tratamentului: rehidratarea, echilibrarea metabolismului glucidic, menţinerea stabilităţii hemodinamice a bolnavului ameninţat de colaps.

Mijloace: seroterapie (ser fiziologic, ser glucozat 10%, ser bicarbonatat 14% sau THAM); insulina cu acţiune rapidă (cristalină/ordinară, sau Actrapid MC-Novo); dieta.

START:
- recoltarea sângelui pentru glicemie, Na, K, Astrup (sau RA), uree şi urină pentru corpi cetonici (eventual sondaj vezical)
- se inseră perfuzia rapidă cu ser fiziologic (pe acelaşi ac cu care s-a făcut recoltarea; rareori, în colaps, este necesar cateter venos)
- insulina cristalină (sau Actrapid MC) 20 u. **intravenos** + 20 – 40 u. **subcutanat**

ORA 1:
- primele 20 min. – ser fiziologic 500 ml
- următoarele 40 min. – ser fiziolgic 1000–1500 ml

ORA 2:
- insulina cristalină 10 u. iv. + 10 u. subcutanat; ser bicarbonatat 14% (sau THAM) 500–1000 ml (în funcţie de RA) în următoarele 60 minute

ORA 3:
- insulina cristalină 10 u. iv. + 10 u. subcutanat
- continuă seroterapia cu ser glucozat 10% 500–1.000 ml (corectat cu insulina 1 u./4 g glucoză din flacon) + 15–20 ml soluţie de clorură de K 20% (= 3–4 g KCl) diluată în soluţia de glucoză 10%

ORA 4–24:
- **seroterapia** intravenoasă (ser fiziologic, ser glucozat 10% corectat cu insulină) continuă mai lent (aproximativ 2000 ml la 8 ore, până la 5.000–7.000 cantitate totală de la START) în funcţie de starea de deshidratare, diureză, TA, starea cordului (apreciate clinic şi ECG)
- **insulinoterapia** continuă cu 10 u. intravenos/oră + 20 u. subcutanat la 2 ore, până la dispariţia corpilor cetonici în urină, după care se trece la administrarea numai subcutanată (obişnuit după 24 ore de tratament, când doza de insulină cristalină administrată subcutanat depăşeşte cu cel puţin 1/4 doza administrată înainte de intrarea în comă)

Dieta: sucuri de fructe (naturale), supe de zarzavat (bine sărate), ulterior carne fiartă; se exclud grăsimile

Alte măsuri terapeutice: se tratează concomitent (infecţia) sau se înlătură cauza favorizantă (declanşantă) a cetoacidozei; în caz de colaps imminent se poate recurge la soluţii macromoleculare şi hemisuccinat de hidrocortizon, iar în caz de insuficienţă cardiacă, la un tonicardiac intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

CETOACIDOZA DIABETICĂ – Schemă de tratament (II)* propusă de firma NOVO INDUSTRIAIS

TRATAMENT	TIMP (ore)					CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC
	ORA 1	ORA 2	ORA 3	ORA 4	ORA 5	1. Examinare clinică rapidă; confirmarea diagnosticului şi stabilirea cauzei precipitante 2. Determinarea rapidă a glicemiei (Dextrostix) şi a corpilor cetonici (Ketostix); 3. Se trimite la laborator pentru determinarea: glicemiei, ureei, electroliţi, pH, pO_2, pCO_2, Hb şi leucograma. Hemoculturi, grupa sanguină. Urocultură (când se poate recolta urina)
SER FIZIOLOGIC (NaCl 0,9%, 150 mmol/l)	1500 ml	1000 ml	1000 ml	din acest moment 2000 ml la 8 ore		Dacă pacientul este vârstnic sau cardiac se titrează volumul soluţiilor saline în raport cu PVC. Dacă Na > 150 mmol/l se foloseşte o soluţie hipotonă (0,45% NaCl, 75 mmol/l)
INSULINA (Actrapid MC)	i.m. 20 u	6 u.	6 u.	6 u.	6 u.	Injecţia preferabil la braţe decât în fese. *Dacă nu se obţine o modificare a glicemiei după 2 h se trece la regimul i.v. de mai jos*
sau	i.v. 4–6 u./h	4–6 u./h →				Dacă nu se obţine o scădere a glicemiei, dublaţi dozele la fiecare 2 h până ce se obţine un rezultat satisfăcător.
POTASIU (ClK)	20 mmol/h	→				Se foloseşte ECG pentru monitorizare. Dacă K < 3 mEq/l se creşte doza la 40 mmol (3g)/h. Nu se depăşeşte 120 mEq/24 h.
BICARBONAT Na ($NaHCO_3$)	Dacă pH < 7,0 se dă 400 ml sol. $NaHCO_3$ 27,4% (130 mmol) + 26 mmol K (în soluţie salină 500 ml). Durata administrării = 1h					Cele două soluţii se prepară şi se administrează pe rute separate. Soluţia de K este suplimentară faţă de cea calculată orar.

* preparatul de insulină este ACTRAPID MC

Scanned with OKEN Scanner

Măsuri ulterioare (în completare la schema de tratament a cetoacidozei propusă de firma NOVO)

• Se repetă **determinarea glicemiei**, Na^+, K^+ după 2 şi 5 ore de la debutul tratamentului ;

• Determinări Dextrostix în fiecare oră

• Când **glicemia a ajuns la 250 mg%** (14 mmol/l) :

– se înlocuiesc soluţiile saline (serul fiziologic) cu soluţie de glucoză 10% (50 g/500 ml la fiecare 4 ore)

Se folosesc şi 13 mmol de K^+ la fiecare 500 ml soluţie glucoză 10%

– se modifică orarul (ritmul administrării) insulinei :

a) **6 u. intramuscular** la fiecare 2 h sau
b) **12 u. intravenos** după 4 h sau
c) **12 u. subcutanat** la fiecare 4 h

– se continuă până ce pacientul serveşte primul prânz

– dacă pacientul rămâne deshidratat, se continuă soluţia salină, concomitent, pe o cale venoasă separată.

• Se măsoară pulsul, TA şi temperatura la fiecare 2 h
• Se administrează sânge sau plasmă dacă TA < 80 mm Hg
• Se poate folosi diazepamul ca sedativ (situaţii rare când pacientul este agitat)
• Se continuă administrarea orală de K^+ 5–7 zile.

• Se face aspiraţie gastrică continuă dacă pacientul este inconştient

• La 4 h de la debut se face cateterism vezical dacă nu s-a obţinut urină

• Se administrează un antibiotic cu spectru larg, dacă este dovada clinică/de laborator a unei infecţii

• Se administrează O_2 dacă PaO_2 este < 80 mm Hg

• Se administrează heparină la bolnavul în comă profundă sau cu hiperosmolalitate (> 380 mOsm/l)

• Se verifică pH-ul la 30 minute după administrarea bicarbonatului de Na şi se va putea administra o cantitate suplimentară de 50 mmol dacă se găseşte pH < 7.

Scanned with OKEN Scanner

Educaţia sanitară

Este evident faptul că, nu se poate face o „schemă" rigidă de educaţie sanitară, aplicabilă în mod standardizat la toţi pacienţii, deşi **disciplina dietetică şi terapeutică** reprezintă ani de viaţă în plus, atunci când este riguros respectată de către bolnavul diabetic.

O bună parte din metodele, mijloacele şi cerinţele educaţiei sanitare au fost analizate, critic, în paginile aferente diagnosticului, dietei şi tratamentului medicamentos al bolii. Totodată, au fost evidenţiate unele erori, ce sunt comise involuntar, tocmai prin lipsa educaţiei sanitare, mijloc terapeutic de mare eficacitate, indiferent de forma clinică şi complexitatea tratamentului aplicat în diabetul zaharat.

Educaţia sanitară se adresează **pacientului**, **familiei**, cât şi **„staff"-ului medical** (medic, asistentă, dietetician, îngrijitoare). Partea cea mai delicată a realizării acestui parteneriat este participarea, mult prea redusă, a personalului medical, la asistenţa, mult prea complexă, a diabeticului. Cele mai frecvente anomalii, imputabile personalului şi asistenţei medicale, sunt: graba şi superficialitatea (inconsistenţa) interviului cu pacientul diabetic; uşurinţa cu care se „preia" un pacient diabetic, după ce a fost diagnosticat şi tratat de alt medic; schimbarea (din ignoranţă, incompetenţă sau... orgoliu) tratamentului instituit de alt medic (diminuarea încrederii pacientului faţă de orice măsură terapeutică!); absenţa „seminariilor" făcute asupra cunoştinţelor dietetice (vezi capitolul) ale pacientului, care „testează" incapacitatea medicului şi aplică propriile sale deprinderi/opinii, uneori artizanale sau de compromis; lipsa unui personal calificat şi antrenat în asistenţa diabeticului (inclusiv lipsa unui dietetician care trebuie să supravegheze, zilnic, meniul bolnavilor). În general, lipsurile de tot felul (inclusiv educaţia generală), subminează realizarea educaţiei sanitare a pacientului şi anturajului său.

O simplă şi minimă măsură administrativă (cum ar fi dotarea fiecărui pacient diabetic insulinodependent, cu o „carte de identitate" – vezi modelul alăturat!) poate ajuta enorm, în situaţii dramatice, chiar fatale (hipoglicemia prelungită), pacientul diabetic.

Scanned with OKEN Scanner

CARTE DE IDENTITATE

SUNT DIABETIC ŞI FAC INSULINĂ

Dacă sunt în dificultate (după injecţia de insulină), dar conştient, daţi-mi zahăr sau suc dulce.
Dacă sunt fără cunoştinţă, cheamă imediat SALVAREA.

NU SUNT INTOXICAT.

Numele meu .....
Adresa .....
Telefon .....
Numele doctorului .....
Adresa Cabinet/Spital .....
Tel. doctorului .....

„Totalitatea" (? !) cunoştinţelor necesare unui pacient diabetic (dietă, tratament, administrarea injecţiilor, regim de viaţă etc.) se obţine prin acţiuni perseverente, interes şi cooperare eficientă între cei trei parteneri (pacient – medic – familie), utilizând îmbinarea lucrativă a mai multor metode şi mijloace (vezi tabelul 32).

Tabel 32

Metode şi mijloace de educaţie sanitară

METODE	MIJLOACE
• Interviu/Dialog medic–pacient	• Personal medical instruit, răbdător, amabil • Repetare perseverentă • Reluare continuă
• Informare scrisă	• Pliante, broşuri • Foi de echivalenţă
• Informare audio-vizuală	• Diapozitive, filme • Benzi video • Servicii specializate prin telefon („phone-service")
• Medicina de grup	• Echipe de surori/dieteticiene • Societăţi/şedinţe săptămânale • Tabere şcolare

Scanned with OKEN Scanner

Scheme generale (orientative) de tratament a complicaţiilor cronice

Macroangiopatia
- Corectarea tulburărilor asociate de metabolism
- Terapie simptomatică

Polineuropatia
- Corectarea tulburărilor asociate de metabolism
- Terapie simptomatică
- Inhibitori de aldozoreductază (Sorbinil)
- Acid tioctic (250 mg iv. pe zi)
- Vitamine grupul B (B_1, B_6, B_{12})
- Înlăturarea noxelor (alcool)
- Ameliorarea irigaţiei sanguine (xantinol nicotinat)

Nefropatia
- Corecţia tulburărilor asociate de metabolism
- Tratamentul blând al HTA (nu se va scădea TA sub 160/90 mm Hg = agravarea insuficienţei renale!)
- Dispensarizarea la centrul de nefrologie (când creatinina > 6 mg%)
- Transplant de rinichi?
- Hemodializa? (indicaţie terapeutică anulată în unele ţări – vezi textul!)

Retinopatia
- Consult oftalmologic
- Fotocoagulare
- Dobesilat de Ca
- Consult oftalmologic
- Operaţie

„Picior diabetic"
- Ameliorarea tulburărilor asociate de metabolism
- Vasodilatatoare
- Antiagregante plachetare
- Repaos temporar (cât este prezentă inflamaţia)
- Consult chirurgical
- Terapia locală a inflamaţiei/necrozei

Scanned with OKEN Scanner

Addenda

Lista III

Conţinutul în grame de zahăr (glucide) al diverselor alimente (la 100 g din fiecare aliment, înainte de prelucrarea culinară)

Legume	
Fasole albă (boabe)	60
Mazăre (boabe) uscată	60
Cartofi	20
Pătrunjel (rădăcini)	15
Mazăre verde boabe	14
Praz	10
Morcovi	9–10
Sfeclă roşie	9–10
Păstârnac	9
Urzică	7–1
Varză Bruxelles	7
Ţelină rădăcină	6
Varză albă	5–6
Ardei gras (verde), castraveţi, ceapă verde, dovlecei, tomate, vinete, ridichi, salată verde	sub 5
Fructe proaspete	
Banane	24
Struguri	17
Pere	15
Cireşe de iunie	15
Mere ionatane	15
Gutui	14
Vişine	14
Mandarine	13
Prune	13
Piersici	12
Caise	12
Ananas	12
Portocale	11
Căpşuni	10
Grape fruit	10
Fragi	8

Fructe uscate	
Curmale	75
Smochine	73
Stafide	71
Prune uscate	71
Fructe făinoase/oleaginoase	
Castane	46
Arahide	23
Alune	18
Nuci	16
Cereale	
Orez (nefiert)	80
Biscuiţi	75
Făina	75
Grişul	75
Paste făinoase(nefierte)	75
Pâinea	50
Mămăliga	12
Băuturi (la 1000 ml)	
Suc de fructe	160
Limonada	120
Coca Cola	110
Berea	40
Suc de roşii	32
Vin alb	de la 0 la 80
Vin roşu	1–6
Produse zaharoase	
Zahăr alb	100
Mierea de albine	80
Ciocolata	63
Cornuri	52

Scanned with OKEN Scanner

Varianta B_1

Porţii de alimente (pe grupe, în ordine alfabetică) cu 5 g GLUCIDE*

Cereale şi derivate

10 g pâine
40 g mămăligă
25 g orez fiert
25 g paste făinoase fierte
25 g griş fiert

Fructe

30 g afine
30 g banane
30 g caise
50 g căpşuni
50 g cireşe de mai
30 g cireşe de iunie
50 g corcoduşe
30 g dude
50 g fragi
80 g grape fruit
30 g gutui
80 g lămâi
50 g mandarine
50 g mere creţeşti
30 g mere ionatane
125 g nuci
100 g pepene verde sau galben
25 g pere bergamote
50 g portocale
25 g prune
30 g piersici
30 g vişine

Lapte şi derivate

125 ml lapte dulce
125 ml iaurt
125 g brânză de vaci
80 g urdă

Legume proaspete

175 g andive
125 g ardei gras
25 g cartofi
175 g castraveţi
50 g ceapă
250 g ciuperci
125 g conopidă
175 g dovlecei
100 g fasole verde
500 g lobodă
30 g mazăre boabe
50 g morcovi
50 g pătrunjel rădăcină
50 g praz
125 g ridichi
125 g roşii
175 g salată verde
250 g spanac
50 g ţelină
100 g varză albă
100 g vinete

Legume uscate

10 g fasole uscată
25 g fasole sau mazăre fiartă
10 g mazăre uscată

* după I. Mincu (Alimentaţia omului bolnav, 1980)

Scanned with OKEN Scanner

Varianta B_2

Porţii de alimente (pe grupe, în ordine alfabetică) cu 10 g GLUCIDE*

Cereale şi derivate

20 g pâine
80 g mămăligă
50 g orez fiert
50 g paste făinoase fierte
12 g paste făinoase crude, făină sau orez crud

Fructe

60 g banane(curăţate)
60 g caise
100 g căpşuni
100 g cireşe de mai
60 g cireşe de iunie
100 g corcoduşe
100 g fragi100 g sfeclă roşie
100 g grapefruit
60 g gutui
160 g lămâi
100 g mandarine
100 g mere creţeşti
60 g mere ionatane
60 g mure
200 g pepene verde sau galben
60 g piersici
50 g prune
60 g vişine
60 g zmeură

Lapte şi derivate

250 ml lapte
250 ml iaurt
250 g brânză de vaci
160 g urdă

Legume proaspete

250 g ardei gras
50 g cartofi
350 g castraveţi
100 g ceapă
500 g ciuperci
250 g conopidă
350 g dovlecei
200 g fasole verde
160 g gulii
60 g mazăre boabe
100 g morcovi
100 g pătrunjel rădăcină
100 g praz
250 g ridichi
250 g roşii
350 g salată verde
500 g spanac
100 g sfeclă roşie
200 g varză albă
200 g vinete

* după I. Mincu (Alimentaţia omului bolnav, 1980)

Scanned with OKEN Scanner

Varianta B_3

Porţii de alimente (pe grupe, în ordine alfabetică) cu 15 g GLUCIDE*

Cereale şi derivate

30 g pâine
120 g mămăligă
20 g orez crud, griş crud sau paste făinoase crude
75 g orez fiert, griş fiert sau paste făinoase fierte

Fructe

90 g banane
100 g caise
150 g căpşuni
150 g cireşe de mai
100 g cireşe de iunie
150 g corcoduşe
100 g dude
150 g fragi
250 g grape fruit
100 g gutui
240 g lămâi
150 g mandarine
150 g mere creţeşti
100 g mere ionatane
100 g mure
350 g nuci
300 g pepene
75 g prune
100 g piersici
150 g portocale
100 g vişine
100 g zmeură

Lapte şi derivate

375 g brânză de vaci
375 ml lapte dulce sau iaurt
240 g urdă

Legume proaspete

75 g cartofi
525 g andive
375 g ardei gras
525 g castraveţi
150 g ceapă
750 g ciuperci
375 g conopidă
525 g dovlecei
300 g fasole verde
100 g mazăre boabe
150 g morcovi
150 g pătrunjel rădăcină
150 g praz
375 g ridichi
375 g roşii
525 g salată verde
150 g sfeclă roşie
750 g spanac
150 g ţelină
300 g varză albă

Legume uscate

30 g fasole/mazăre uscată
75 g fasole/mazăre fiartă

* după I. Mincu (Alimentaţia omului bolnav, 1980)

Scanned with OKEN Scanner

Porţii de alimente (pe grupe, în ordine alfabetică) cu 20 g GLUCIDE*

Cereale şi derivate

100 g griş fiert, orez fiert sau paste făinoase fierte
25 g griş crud, orez crud sau paste făinoase fierte
160 g mămăligă
40 g pâine

Fructe

130 g arahide
120 g banane
130 g caise
200 g căpşuni
200 g cireşe de mai
130 g cireşe de iunie
200 g corcoduşe
130 g dude
200 g fragi
130 g gutui
320 g grape fruit
320 g lămâi
200 g mandarine
200 g mere creţeşti
130 g mere ionatane
130 g mure
400 g pepene
130 g piersici
100 g prune
130 g vişine
130 g zmeură

Lapte şi derivate

500 ml lapte/iaurt/brânză

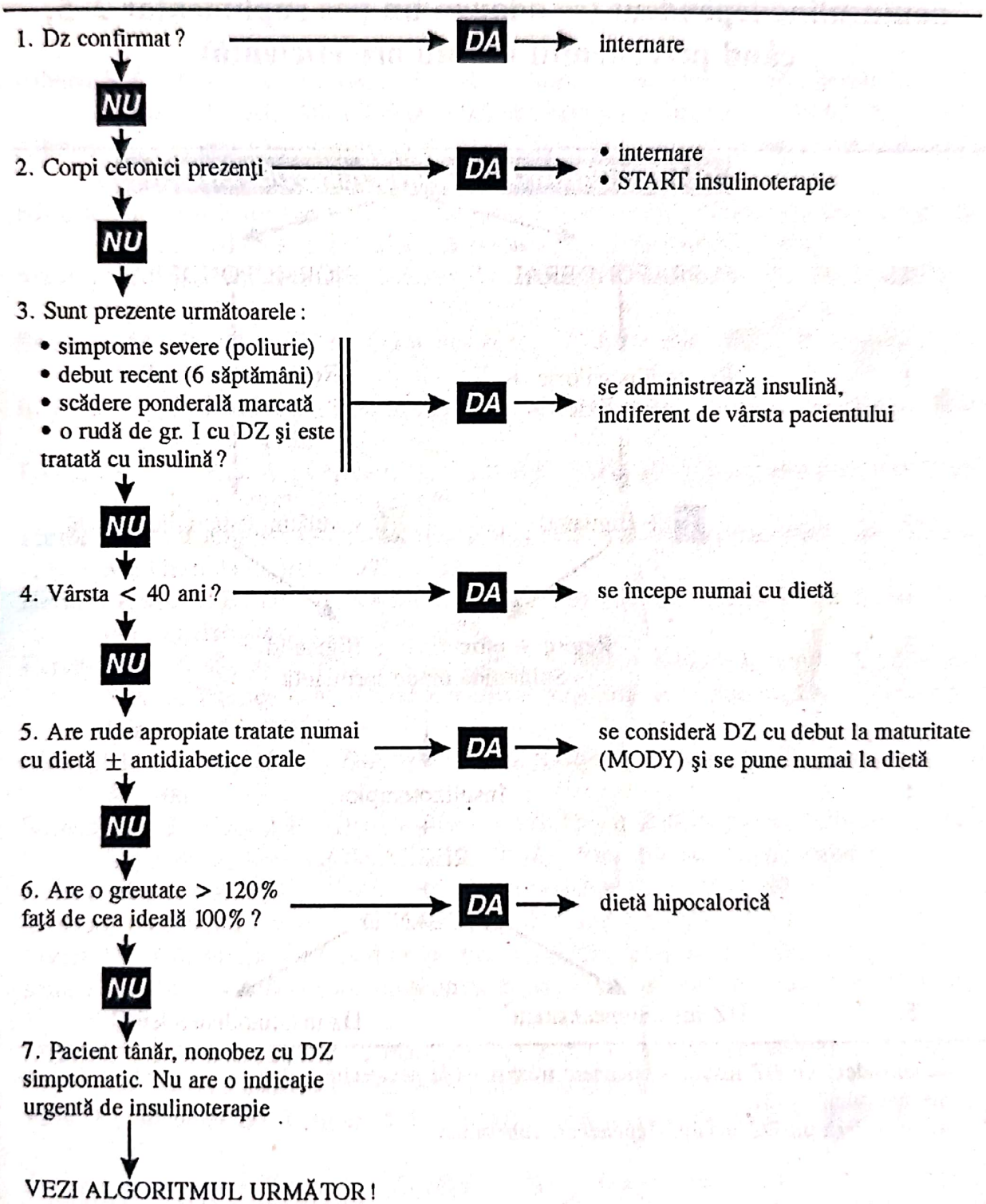
Legume proaspete

100 g cartofi
500 g ardei gras
200 g ceapă
400 g fasole verde
130 g mazăre boabe
200 g morcovi
200 g pătrunjel rădăcină
200 g praz
500 g ridichi
500 g roşii
200 g sfeclă roşie
1000 g spanac
200 g ţelină
400 g varză albă

* după I. Mincu (Alimentaţia omului bolnav, 1980)

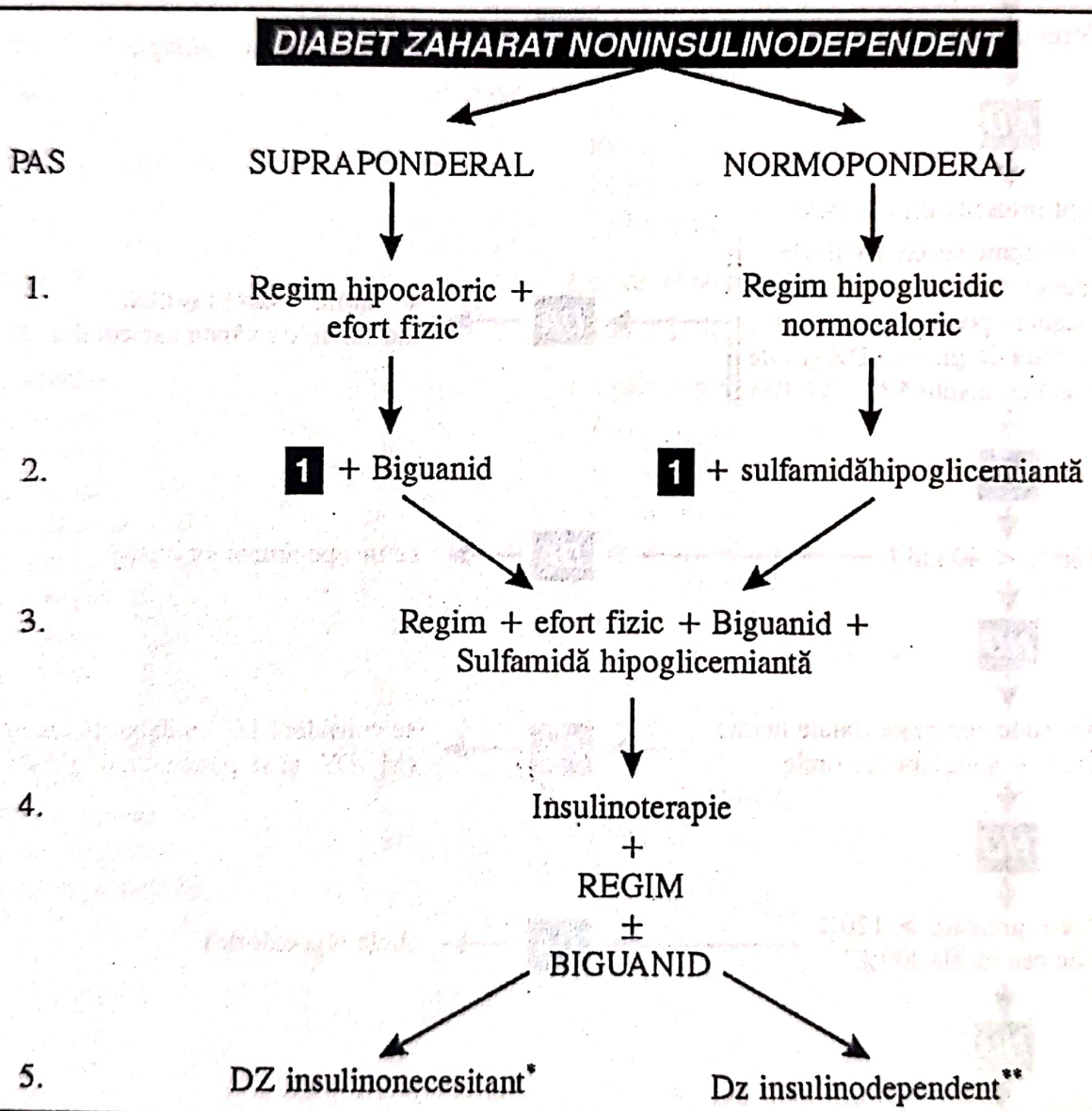
Scanned with OKEN Scanner

Algoritm (A_1) de conduită pentru diagnostic şi tratament la un pacient necunoscut până în momentul examinării



Scanned with OKEN Scanner

Algoritm (A_2) de conduită terapeutică la un DZ noninsulinodependent (se adaugă un pas suplimentar 2–5, când precedentul pas nu are eficienţă)



* se consideră un DZ insulinodependent tranzitor (de necesitate), ulterior revenindu-se la „paşii mai mici" (1–3)

** se consideră un DZ insulinodependent, subevaluat

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

Alberti K.G.M.M. and Hockaday T.D.R. : *Diabetes mellitus*, în Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warell D.A. *Oxford Textbook of Medecine*, 1984, 95

Altman J.J., Slama G., Tchobroutsky G. : *Biotechnologie et diabète insulino-dépendant*, Biofutur, 1987, 43

Băcanu Gh. : *Diabetul zaharat*, în Negoiţă C.I. (sub red.), Vlaicu R., Dumitraşcu D., Clinica medicală, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983

Băcanu Gh., Anghelescu Lucia, Şerban V. : *Medicaţia metabolică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978

Besser G.M., Bodansky H.J., Cudworth A.G. : *Clinical Diabetes*, J.B. Lippincott Co, 1988

Bosquet F. : *Antidiabétiques oraux*, Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris), Nutrition 1989, 2, 1922

Bosquet F., Grimaldi A., Coutarel P., Thervet F. : *Le diabète insulino-nécessitant*, Sem. Hop. Paris, 1987, 35–36, 2895

Foster D.W. : *Diabetes mellitus* in Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. Mc Graw-Hill, Inc., 1991, 1739

Herbert P.N. and Hricik D. : *Diabetes mellitus*, in Cecil Essentials of Medicine, Saunders International Ed., 1990, 496

Karam J.H. : *Diabetes mellitus, Hypoglicemia & Lipoprotein*, in Krupp M.A., Schroeder S.A. & Tierney L.M. Current medical diagnosis & treatment 1987, Appleton & Lange, 1987, 749

Klein H.H., Häring H.U. : *Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II*, Internist, 1990, 31, 168

Kolaczynski J., Caro J.F. : *Insulin-like Growth Factor-1 Therapy in Diabetes : Physiologic Basis, Clinical Benefits, and Risks*, Ann. Intern. Med., 1994

Kumar J.P., Clark L.M. : *Clinical Medicine*, Bailliere Tindall, 1990

Mincu I. : *Diabetul zaharat*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977

Mincu I. : *Alimentaţia omului bolnav*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980

Mincu I., Hâncu N. : *Bolile de metabolism în practica medicală*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981

Mincu I. : *Diabetul zaharat* in Păun R. (sub red.) Tratat de medicină internă, *Boli de nutriţie şi metabolism*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, 177

Pavel I., Sdrobici D., Pieptea R. : *Diabetul zaharat*, Ed. Academiei R. S. România, 1974

Perlemuter L., De L'Hortet C.G. : *Diabétologie*, Masson, Paris, 1987

Pieptea R. : *Diabetul zaharat în clinica medicală*, Ed. Academiei R.S. România, 1989

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

PREFAŢĂ 5

ESENŢIAL pentru Patofiziologie, Diagnostic, Tratament 7

CONSIDERAŢII FIZIOPATOLOGICE ŞI ETIOLOGICE 9

- Insulina 9
- Metabolismului glucidic 12
- Metabolismului lipidic 12
- Metabolismului protidic 13
- Carenţa de insulină 14
- Receptori de insulină 17

DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT 21

- Diagnosticul diferenţial 28
- Diabetul renal 29

COMPLICAŢIILE DIABETULUI ZAHARAT 32

- Macroangiopatia diabetică 34
- Nefropatia diabetică 41
- Infecţiile urinare 43
- Retinopatia diabetică 44
- Neuropatia diabetică 47
- Infecţiile în DZ 51
- Comele diabetice 53
- Coma cetoacidozică 54
- Coma hiperosmolară 58
- Coma lactacidemică 61
- Coma hipoglicemică 62

EXAMINAREA UNUI PACIENT DIABETIC 66

TRATAMENT 71

- Obiective generale 71
- Dieta 72
- Insulinoterapia 81
- Regimuri, metode şi sisteme de insulinoterapie 85
- Antidiabetice orale (hipoglicemiante orale, H.O.) 99
- Biguanide 102

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL CETOACIDOZEI 105
Tratamentul cetoacidozei severe şi a comei diabeticecetoacidozice 106
Educaţia sanitară 109
Scheme generale (orientative) de tratament a complicaţiilor cronice 111
ADDENDA 112
Algoritm (A_1) de conduită pentru diagnostic şi tratament la un pacient necunoscut până în momentul examinării 117
Algoritm (A_2) de conduită terapeutică la un DZ noninsulinodependent (se adaugă un pas suplimentar 2–5, când precedentul pas nu are eficienţă) 118
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 119
INDEX 121

Bun de tipar: iunie 1996 Apărut: 1996
Editura Polirom, B-dul Copou nr. 3, • P.O. Box 266, 6600
Iaşi • Tel. & Fax (032) 214100; (032) 214111
Email: polirom@mail.cccis.ro

Tiparul executat la Polirom S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel. & Fax (032) 230323; (032) 230485

Scanned with OKEN Scanner

Colecţia BIOS

Ioan BOSTACA

DIABETUL ZAHARAT

Lucrarea oferă o informare teoretică exactă şi succintă asupra diabetului zaharat şi a numeroaselor sale complicaţii, excluzând toate noţiunile incerte sau controversate. Sunt tratate, pe capitole, următoarele probleme: Etiopatogenia, Diagnosticul, Complicaţiile diabetului zaharat (DZ), dar şi Examinarea unui diabetic, Tratamentul, Recomandări practice privind administrarea insulinei ş.a.

Editura POLIROM
ISBN 973-9248-06-3

6500 LEI

Scanned with OKEN Scanner